

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

866

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel, Philippe, Louis BLANCHARD

Né le 16 Mai 1930, à PARIS

présentée et soutenue publiquement le 1961

**A PROPOS D'UNE FORME OSSEUSE
DE MALADIE DE CUSHING**

Président : Monsieur F. COSTE (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI°

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel, Philippe, Louis BLANCHARD

Né le 16 mai 1930 à Paris

--

Présentée et soutenue publiquement

le

--

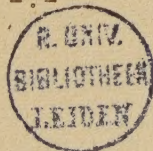
A PROPOS D'UNE FORME OSSEUSE

DE MALADIE DE CUSHING

--

Président : Monsieur F. COSTE (Professeur)

--



D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon)	SICARD (A)
(Cochin)	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu)	PATEL
(Saint-Antoine)	GOSSET (J)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J).
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin)	BROUET
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais)	SOULIE (P)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(St-Antoine)	KOURILSKY (R)
(Boucicaut)	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutri- tion (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque)	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal)	VARANGOT
obstétricales (Foch)	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

MM.

Hygiène des collectivités.....	DEPARIS
(ch. à t. pers.)	
Hygiène et clinique de la première	
enfance (Trousseau).....	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie.....	GALLIARD (H)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et	
comparée.....	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ
Pathologie et thép. générales.....	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J)
Physiologie.....	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.).....	PARROT
Physique médicale.....	DOGNON (A)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....	LEGER
Thérapeutique.....	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

	{ CABROL (C)
Anatomie.....	{ COUINAUD (C)
	{ OLIVIER (G)
	{ GAUTHIER-VILLARS
	{ (Melle P) pr. s. ch.
Anatomie pathologique.....	{ BUSSER (F)
	{ GOUYGOU (Ch)
	{ ORCEL (L)
	{ PAILLAS (J)
Anesthésiologie.....	{ VOURC'H (G)
	{ NEVOT (A) pr. s. ch.
Bactériologie.....	{ BARBIER (P)
	{ CHRISTOL (D)
	{ TOURNIER (P)
	{ DESGREZ (P) pr. s. ch.
Biochimie médicale.....	{ POLONOVSKI (J) m. conf.
	{ SCHAPIRA (G) pr.t.p.
	{ DENOIX (P)
Carcinologie.....	{ MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie.....	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie.....	LEDOUX-LEBAR (G)
Embryologie.....	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie.....	(BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J) (CORNET (A) (BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L) (BASTIN (R) (DUPONT (V) (DEROBERT (L) pr.s.ch. (HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M) (ALBAHARY (C) (LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G) (MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J) (BREGGAT (P) (SARAUX (H) (JUDET (R) (RAMADIER (J) (DEBAIN (J) (BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAÜREL (J) (FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G) (SCHNEIDER (J)
Histologie.....	
Hydrologie.....	
Hygiène.....	
Maladies infectieuses.....	
Médecine légale.....	
Médecine du travail.....	
Neurologie.....	
Obstétrique.....	
Ophtalmologie.....	
Orthopédie.....	
Oto-rhino-laryngologie.....	
Parasitologie.....	
Pathologie chirurgicale.....	
Pathologie exotique.....	

MM.

Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
Pathologie expérimentale	(MAURICE (J)
	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
Pathologie médicale	(CASTAIGNE (P) m.conf.
	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHÉ (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H) m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Mlle J) pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	(DEJOURS (P)
Physique médicale	(GOUGEROT (L) m.conf.
Pneumo-phthisiologie	(KREIS (B)
Psychiatrie	(FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
Stomatologie	(CERNEA (P)
	(CHAPUT (Mme A) m.c.agr.
	(GRELLET (M)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P)
	(LAMOTTE (M)
Urologie	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)	Clinique	(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	obstétricale	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)		(RAVINA (J)
	(OLIVIER (C)	Clinique	(DESVIGNES (P)
	(PADOVANI (P)	ophtalmol.	(OFFRET (G)
Clinique médicale	(POILLEUX (F)	Clinique oto-	(MADURO (R)
	(ROUX (M)	rhino-laryng.)	
	(VERNE (J.M)	Clinique pé-	(LAPLANE (R)
	(HAGUENEAU (J)	diatrique et	
	pr.s.ch.	puériculture	
	(DOMART (A)	Clinique	(BARUK (H)
	(PERRAULT (M)	psychiatrique	
	(RAMBERT (P)	Clinique	(KUSS (R)
	(THIEFFRY (S)	urologique	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr. à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)
 Secrétares Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL(G)
 Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
 de la bibliothèque M. le Dr. HAHN (A)
 Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
 Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H),
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
 qui lui seront présentées, doivent être considérées
 comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur
 donner aucune approbation ni improbation.

A ma Famille,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur F. COSTE,

Professeur de la Chaire de Rhumatologie
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

Il nous a grandement honoré
en acceptant de présider
cette thèse,

Très respectueux hommage.

A Monsieur le Docteur F. LAYANI,

Médecin de l'Hôpital de La Pitié,

Pendant un an, il nous a fait profiter sans cesse de son immense savoir et de sa très grande bienveillance. C'est dans son service, où nous avons tant appris, que ce travail a été réalisé. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur Y. CHAOUAT,
Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris,

C'est à son instigation que
ce travail a été entrepris.
Il nous a fourni la partie
originale de ce mémoire et
nous a guidé dans son éla-
boration,

Nous le prions de recevoir nos
remerciements et de croire
à notre respectueux dévoue-
ment.

A Madame le Docteur MAY
Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris,

Elle nous a constamment témoi-
gné une grande bienveillance

Nous n'oublierons pas les en-
seignements qu'elle nous a
prodigués.

Aux Médecins du Centre de Rhumatologie
de La Pitié.

A Monsieur le Médecin-Commandant J. RIGAL,

Médecin-Chef du Service de
Neuro-Psychiatrie de l'Hôpital
Robert-Picque,

et à Monsieur le Médecin-Commandant CAUSSE,
Spécialiste des Hôpitaux Militaires,

Très reconnaissant souvenir
pour la confiance qu'ils
nous ont témoignée pendant
les deux ans passés dans
leur service.

A Monsieur le Professeur Agrégé GUENIOT,

Témoignage de gratitude et
respectueux hommage.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de Paris,

Monsieur le Professeur J. QUENU,
Monsieur le Professeur M. AUBRY,
Monsieur le Docteur P. BOURGEOIS,
Monsieur le Professeur G. BROUET,
Monsieur le Professeur R. BOULIN,
Monsieur le Professeur Agrégé
R. WOLFROMM,

En reconnaissance des nombreuses leçons théoriques et pratiques que nous avons reçues dans leurs services.

A PROPOS D'UNE FORME OSSEUSE
DE MALADIE DE CUSHING

-- :-

INTRODUCTION

:-

L'histoire d'une malade atteinte d'hypercorticisme métabolique, à symptomatologie surtout osseuse, a été le point de départ de ce travail, qui rappelle tout d'abord les notions classiques sur l'ostéose de la maladie de Cushing, suivies d'une brève comparaison avec l'ostéopathie dite cortisonique ; puis, après exposé de l'histoire de la malade, nous avons essayé de dégager l'originalité de cette observation en la rapprochant de celles trouvées dans la littérature et qui se signalent par l'importance des lésions osseuses.

Les différents chapitres de cette thèse sont ainsi titrés :

HISTORIQUE.

LES LÉSIONS OSSEUSES DE LA MALADIE DE CUSHING.

- selon le mémoire original,
- selon les publications plus récentes.

ANATOMO-PATHOLOGIE DES LÉSIONS SQUELETTIQUES.

PATHOGENIE DES LÉSIONS OSSEUSES SELON LA THÉORIE D'ALBRIGHT.

ESQUISSE D'UNE COMPARAISON AVEC L'OSTÉOPATHIE CORTISONIQUE.

OBSERVATION CLINIQUE DE Mme BAL...

COMMENTAIRES :

- les maladies de Cushing avec lésions osseuses très importantes ; existe-t-il des formes osseuses de maladie de Cushing ?
- problèmes particuliers posés par la maladie de Mme Bal ...
- faits récents concernant la pathogénie de l'ostéose par hypercorticisme type Cushing.

CONCLUSIONS.

HISTORIQUE

-:-

En 1932 le bulletin du Johns Hopkins Hospital publiait un mémoire de Harvey CUSHING intitulé "Les adénomes basophiles du corps pituitaire et leurs manifestations cliniques (basophilisme hypophysaire)", dans lequel l'auteur américain décrivait un "syndrome polyglandulaire" correspondant si exactement au syndrome métabolique d'hyperépiphrie décrit actuellement dans les traités médicaux que le nom de maladie ou syndrome de Cushing reste appliqué à cette variété d'hypercorticisme.

En fait le tableau clinique d'hypercorticisme métabolique avait déjà été décrit. CUSHING lui-même, en 1912, dans son livre sur le corps pituitaire et sa pathologie avait rapporté le cas d'une jeune femme atteinte d'un syndrome polyglandulaire et l'avait attribué à une lésion hypophysaire. L'observation de cette malade sera d'ailleurs la première de la publication de 1932.

Pour le neuro-chirurgien américain, ce syndrome polyglandulaire était la conséquence d'un adénome basophile de l'ante-hypophyse, constant quoique parfois microscopique. Et pour bien comprendre l'attitude de l'auteur américain, il faut avoir en mémoire l'état des connaissances en endocrino-pathologie à l'époque où CUSHING publiait son mémoire.

En effet, en 1932, les principaux signes ou syndromes de dysfonctionnement des glandes endocrines sont connus, grâce à la collaboration des cliniciens (qui sont souvent anatomo-pathologistes) et des physiologistes. C'est ainsi notamment que le rôle de commande exercé par le corps pituitaire sur les autres endocrines est prouvé.

Voici d'ailleurs quelques dates repères qui, mieux qu'un commentaire, permettent de comprendre la conception de CUSHING.

1855 : ADDISON décrit la maladie bronzée, par destruction bilatérale des surrénales.

1856 : BROWN-SEQUARD pratique des surrénalectomies. VULPIAN découvre la réaction des cellules médullaires au chlorure ferrique.

1857 : SENHOUSE KIRKES signale des morts subites par destruction pathologique des surrénales.

1886 : Pierre MARIE décrit l'acromégalie.

1887 à 1897 : MOUSSU établit que les crises de contracture observées après intervention chez les goitreux sont dues en réalité à l'ablation des parathyroïdes. GLEY parvient aux mêmes conclusions en 1891.

1891 est aussi la date de la publication de MARCHAND sur : "Un cas de pseudo-hermaphroditisme par tumeur surrénale". Cette année là encore, Von RECKLINGHAUSEN (de Strasbourg) décrit l'ostéïte fibro-kystique. Enfin, l'acromégalie est attribuée à un adénome éosinophile de l'ante-hypophyse (éosinophilisme hypophysaire).

1897 : RUMMO et FERRANINI décrivent la "gérodermie génito-dystrophique", conséquence, pensent-ils, de l'atteinte de plusieurs glandes.

des internes.

1900-1901 : BABINSKI et FRÖHLICH rapportent des cas d'obésité survenue chez des sujets ayant une tumeur de l'hypophyse.

1901 : TAKAMINE et ALDRICH isolent l'adrénaline.

1904 : D'après ASKANAZY, un adénome parathyroïdien peut coexister avec l'ostéite fibro-kystique.

1907 : CLAUDE et GOUGEROT décrivent l'association de troubles d'insuffisance testiculaire, thyroïdienne, surrénalienne.

1908 : CIMORONI établit que la parathyroïdectomie entraîne l'hypertrophie chromophile de l'hypophyse. ASCOLI et LEGNANI constatent que l'hypophysectomie entraîne un arrêt de la croissance.

1910 : C'est la description par APERT du syndrome génito-surrénal.

1920 : SMITH démontre que l'exérèse de l'hypophyse entraîne une atrophie cortico-surrénale.

1921 : SMITH démontre que, de plus, l'hypophysectomie est également suivie de l'atrophie des parathyroïdes (résultats confirmés par KOSTER, HOUSSAY, SAN MARTINO). ACHARD et THIERS publient un article sur le diabète des femmes à barbe.

1922 : L'expérimentation sur l'animal met en évidence les effets sur la croissance des extraits hypophysaires. Cette année voit également la publication, par LABBE, du premier cas d'hypertension artérielle paroxystique, due à une tumeur surrénale. Enfin les SMITH

notent l'hypertrophie cortico-surrénale dans certains hyperpituitarismes.

1925 : COLLIP, par injection d'extraits parathyroïdiens, reproduit les lésions d'ostéite fibro-kystique.

1926 : Le viennois MANDL montre que l'ostéite fibro-kystique est guérissable par ablation d'un adénome parathyroïdien. Les effets métaboliques et minéraux des extraits cortico-surrénaux sont étudiés (BAUMANN et KURLAND).

1927 : Par ses expériences sur les mammi-fères, ALLEN apporte la preuve que l'hypophysectomie entraîne un arrêt du fonctionnement thyroïdien.

1928 : SZENT-GYORGYII signale la présence de vitamine C dans la surrénale. L'hormone prolactine est mise en évidence, par STRICKER et GRUETER.

1929 : L'effet thyroéostimulant des extraits de lobe antérieur est reconnu par ARON, LOEB, BASSET.

1930 : Cette thyroéostimuline se retrouve dans les urines (où elle peut être dosée biologiquement selon la technique d'ARON).

1930 : SMITH et EVANS prouvent que chez l'animal privé d'hypophyse, l'atrophie des surrénales peut être prévenue par les extraits ante-hypophysaires.

Tous ces faits, et bien d'autres, dont CUSHING avait connaissance, permettent facilement de comprendre que la notion de syndrome polyglandulaire était inévitable : c'était l'hypothèse la plus tentante, la plus probable ; d'autant plus que de par sa spécialisa-

tion en neuro-chirurgie, CUSHING avait eu l'occasion d'observer des tumeurs hypophysaires chez des malades atteints d'obésité, de troubles squelettiques, génitaux ou de la croissance.

Dans son mémoire de 1932 l'auteur incrimine un adénome basophile de l'ante-hypophyse à l'origine de la maladie qu'il vient de décrire ; cette opinion était déjà discutée par ses contemporains. Le cas n°2 du mémoire de Cushing (malade du Dr TURNEY) était d'ailleurs, selon PARKES WEBER, comme étant incontestablement en relation avec une lésion primitive cortico-surrénale. CUSHING lui-même écrivait : "En attribuant ce syndrome polyglandulaire obscur à une cause hypophysaire plutôt que surrénale, je sais qu'il y aurait beaucoup à dire en faveur de cette dernière origine des tumeurs surrénales primitives peuvent engendrer des troubles impressionnants, mais il est juste de souligner à nouveau ce fait, que tous les désordres hypophysaires primitifs connus entraînent inévitablement d'importantes modifications secondaires du cortex surrénal ..."

Dans le cadre de ce chapitre, consacré à la naissance du syndrome clinique d'hypercorticisme métabolique, disons que la première observation publiée, en France, de maladie de Cushing, date de ... 1913. Il s'agit d'une malade présentée par SICARD et REILLY à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, et dont l'observation très minutieuse ne laisse aucun doute sur la nature de la maladie (DECOURT).

A partir de 1932, les observations de maladie de Cushing se multiplient mais la lésion initiale est toujours très discutée : la lésion hypophysaire n'est pas toujours un adénome basophile ; parfois c'est une

prépondérance de cellules basophiles ; plus souvent c'est la lésion décrite par CROOKE. Il est des cas où aucune lésion hypophysaire n'est trouvée. Certains publient des cas de maladie de Cushing avec lésions cérébrales juxta-hypophysaires (HEINBECKER), avec tumeurs thymiques ou pancréatiques (9 p.cent des cas), avec tumeur ovarienne...

Les lésions des cortico-surrénales trouvées à l'autopsie des malades décédés de maladie de Cushing sont variables : hyperplasie bilatérale, tumeur unilatérale (l'autre glande est alors atrophiée), tumeurs malignes bilatérales (BENARD). Exceptionnellement, les surrénales paraissent saines. En ce qui concerne les lésions osseuses, on distingue, après PERO, des formes où la décalcification est minime ou absente, "formes surrénales", et celles où elle est très importante, "formes parathyroïdiennes" (MOSINGER, FIORENTINO, LANGERON).

Les progrès de la biochimie qui ont permis l'identification des hormones stéroïdes et le dosage de leurs métabolites urinaires, le développement considérable de la corticothérapie et de sa pathologie, périmèrent ces conceptions. Il est admis par tous, de nos jours, que la maladie de Cushing est un hypercorticisme métabolique pur, c'est-à-dire une sécrétion exagérée d'hormones S, (Cortisol ou Hydrocortisone ou composé F), encore appelées gluco-corticoïdes. Tantôt ce syndrome hyperhormonal est sous la dépendance d'un adénome basophile de l'ante-hypophyse (maladie de Cushing proprement dite) ; notons au passage que l'ACTH endogène, à la différence de la corticotrophine commerciale, n'augmente pas le chiffre des 17-ceto-stéroïdes urinaires. Il est des cas où la lésion haute n'est pas hypophysaire mais juxta-hypophysaire. Dans ces cas où la maladie est la conséquence

d'une surproduction d'ACTH, les deux cortico-surrénales sont hyperplasiées.

Ailleurs la lésion est primitivement surrénale : tumeur du cortex sécrétante, bénigne (adénome), ou maligne ; la tumeur surrénale, en règle unilatérale, s'accompagne d'une atrophie contro-latérale par dépression hypophysaire.

Dans les cas exceptionnels où les surrénales sont normales (ou même, théoriquement, hypoplasiques), il faut rechercher une localisation ectopique de tissu cortical hyper-sécrétant.

Enfin, conséquence de la conception étiopathogénique moderne, l'ostéose n'est plus désignée que par le terme d'ostéoporose. (ALBRIGHT et REIFENSTEIN, 1947).

LES LESIONS OSSEUSES DE LA MALADIE DE CUSHING

-:-

A - DESCRIPTION DE CUSHING

Nous référant à la publication princeps, nous verrons tout d'abord comment se présentaient les lésions squelettiques dans les cas rapportés par CUSHING.

Le mémoire original fait état de douze observations. Parmi celles-ci, deux concernent des malades suivis par CUSHING lui-même: le cas n°1 (déjà publié en 1912 dans son livre sur la pathologie du corps pituitaire) et le cas n°II. Les dix autres étaient des malades suivis par d'autres médecins ou dont l'observation avait déjà été publiée. Chez ces douze malades, le diagnostic d'hypercorticisme métabolique, trente ans après leur publication, et à la lumière des progrès de l'endocrinologie, ne souffre pas de discussion.

En ce qui concerne les lésions osseuses, on peut considérer que sept sur douze étaient atteints de décalcification indiscutable, parce que vue à l'examen radiographique ou constatée à l'autopsie.

Cas n°1 = le cliché du crâne montre une décalcification diffuse des os indiscutable.

Cas n°2 = il existait des fractures spontanées du sternum, des clavicules, des côtes ; à l'autopsie, les os se laissaient aisément couper aux ciseaux tellement ils étaient mous.

Cas n°3 = à l'autopsie : ostéomalacie ; les côtes sont fragiles et se laissent aisément briser.

Cas n°4 = importante ostéoporose à l'autopsie.

Cas n°6 = à l'autopsie : ostéoporose.

Cas n°9 = MOOSER a noté à l'autopsie que :

- les côtes étaient fragilisées et fracturées
- la partie supérieure du sternum était le siège d'un amincissement dû au cal d'une fracture en voie de guérison.
- le rachis, comme les côtes était facile à couper.
- il existait des tassements vertébraux.

Cas n°10 = A l'autopsie, l'ostéoporose, extrêmement importante, atteint le rachis et les os longs, les côtes, le sternum.

En outre, dans plusieurs observations il est fait mention de modifications des reliefs sellaires ou juxta-sellaires, à type de diminution de la netteté des contours osseux :

Cas n°5 = la selle turcique est légèrement élargie et il existe une résorption osseuse de voisinage.

Cas n°6 = La lame quadrilatère de la selle turcique ne donne qu'une ombre extrêmement faible.

Cas n°8 = Il existe un amincissement des

os de la selle et du sphénoïde.

Ces aspects sont maintenant bien connus : lorsque des radiographies du crâne ont été prises, dans le but de rechercher des signes de tumeur de l'hypophyse, on a souvent noté une raréfaction, une transparence exagérée, des os de la base du crâne et notamment des parois osseuses de la loge pituitaire.

D'autre part, il faut remarquer que, parmi les malades chez qui l'existence d'une décalcification n'est pas signalée, il en est (cas 8 et II) qui se plaignaient de douleurs dans le dos, les lombes, les épaules, et chez qui on ne peut affirmer ou infirmer l'existence de déminéralisation squelettique, faute d'examen radiologique précis ou d'autopsie. De plus, dans deux cas où l'autopsie a été faite (cas 7 et 12) l'attention ne s'est pas portée sur le squelette (CUSHING).

De tout ceci, il ressort que les lésions osseuses sont présentes dans plus de la moitié des cas.

B - DESCRIPTIONS MODERNES

Pour nous faire une idée des lésions osseuses telles qu'elles sont maintenant rencontrées, où théoriquement le diagnostic est plus précoce, nous disposons d'assez nombreux travaux d'ensemble, pour la plupart réalisés aux Etats-Unis (PLOTZ, KNOWLTON, SOSMAN, EISENHARDT, SOFFER, SOSKIN, PRIESTLEY, HOWLAND, CARTER, RAGAN). La fréquence, selon ces divers auteurs, de l'ostéose, est indiquée dans le tableau suivant :

TABLEAU n°1

AUTEURS	FREQUENCE DE L'"OSTEO-POROSE"
PLOTZ :	
189 cas trouvés dans la littérature.....	50 %
PLOTZ :	
33 cas personnels.....	83 %
KNOWLTON :	
38 malades.....	74 %
SOSMAN :	
42 malades.....	80 %
EISENHARDT :	
61 malades.....	58 %
SOFFER :	
40 malades.....	55 %
SOSKIN : ?	70 % des cas environ
PRIESTLEY :	
29 malades.....	75 %
HOWLAND :	
69 malades.....	95 %
CARTER : ?	58,8 %
BEN BRAHEM : 18 cas d'enfants, retrouvés dans la littérature.....	66 %
RAGAN :	Douleurs dorsales dans
222 malades.....	58 % des cas.

En résumé, les lésions osseuses sont très fréquentes : on peut dire qu'elles sont constantes dès que l'évolution est prolongée, comme on s'en rend compte à la lecture des publications échelonnées concernant un même malade (BEN BRAHEM, CARIO de PEREA).

LOCALISATIONS

D'une manière générale, l'ostéopathie se présente comme une décalcification diffuse, mais plus nette sur l'axe pelvi-rachidien.

La décalcification du pelvis semble être la plus fréquente : elle s'observerait chez 95 p.cent des sujets ayant une maladie de Cushing (pourcentage sur 69 malades de Howland), mais les fractures spontanées y sont relativement rares (de 2,5 à 8 p.cent) (SOFFER, HOWLAND).

L'atteinte du rachis serait décelable dans 40 p.cent (SPRAGUE) à 83 p.cent (PLOTZ) des cas, et les fractures y sont particulièrement fréquentes : 17 p.cent (SPRAGUE) à 49 p.cent (HOWLAND) des cas.

La décalcification des côtes se voit dans 78 p.cent des cas (HOWLAND) ; les fractures, le plus souvent multiples, existent chez 12 à 46 p.cent des malades (PLOTZ, HOWLAND).

La déminéralisation des os du crâne peut être affirmée dans environ 60 p.cent des cas (PLOTZ, HOWLAND).

Les autres parties du squelette sont moins intensément atteintes ou, du moins, la décalcification y est moins souvent évidente (os longs), voire non décelable (extrémités).

SYMPTOMATOLOGIE

Cliniquement, une forte présomption de lésions osseuses peut résulter de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Les douleurs du dos, des lombes, parfois à caractères radiculaires, sont les signes fonctionnels les plus fréquemment retrouvés ; elles peuvent exister alors que l'ostéose n'est pas encore évidente à la radiographie, (par exemple, DECOURT, cas n°1 ; CUSHING, cas n°II). Plus souvent, elles sont associées à une déminéralisation qui peut être affirmée sur les clichés, sans (HOWLAND) ou avec fracture vertébrale associée.

A côté des douleurs, un rapetissement de la taille, l'existence d'une cyphose dorsale acquise sont d'observation courante dans les cas de tassement rachidien.

Les localisations extra-rachidiennes peuvent également se manifester par des douleurs subites, une impotence en cas de fracture des os longs des membres. Mais dans de nombreux cas de fracture spontanée, les douleurs sont modérées voire absentes. HOWLAND, sur un groupe de 32 malades ayant des fractures costales, remarque que trois d'entre eux seulement s'étaient plaints de douleurs thoraciques. A l'inverse, il est des malades pour qui c'est l'apparition ou la très longue persistance des douleurs qui mène au diagnostic (observations de F. COSTE, FIORENTINO et ROMANO, ...).

EXAMEN RADIOLOGIQUE

C'est le seul moyen utilisable en pratique, pour apprécier le siège et le degré de la déminéralisation, son évolution.

Encore faut-il tenir compte d'un certain seuil radiologique : les signes de raréfaction n'apparaissent que lorsque le squelette a perdu 30 à 50 p.cent des sels minéraux. Ce décalage entre l'existence anatomique d'une ostéose et sa mise en évidence radiologique, a incité certains auteurs à utiliser des procédés permettant de coter la transparence osseuse au moyen d'un système de références, dont l'intérêt pourrait être d'affirmer (ou d'infirmer) la constance de l'atteinte osseuse au cours de maladies de Cushing apparemment exemptes de décalcification, ou qui pourrait aider à suivre l'évolution. (BARTELHEIMER. Son système est fait de plaques d'aluminium d'épaisseurs variées).

Modifications radiologiques du rachis :

C'est sur le rachis dorso-lombaire qu'elles sont le plus facilement décelées.

- le signe majeur est l'augmentation de la transparence : "os de verre"
- les modifications de la texture radiologique des corps vertébraux sont variables. Tantôt c'est un aspect délavé des corps vertébraux : la trabéculatation est comme effacée. Ailleurs la trabéculatation est faite de grosses mailles nettement dessinées, surtout dans le sens vertical, "comme si la disparition des feuillages laissait voir les troncs" (ALBRIGHT).
- très fréquemment est réalisé l'aspect de "trait de plume" (pencilling) des plateaux vertébraux : les corticales sont minces mais ressortent sur les médullaires poreuses.
- en cas d'ostéoporose intense, l'aspect de vertèbres de poisson, vertèbres biconcaves, peut s'observer (WANG, SKEELS, COSTE).

- la ballonisation des disques est associée à la déformation somatique en vertèbres biconcaves. Les hernies intra-spongieuses (noyau de Schmorl) ne sont pas des exceptions (WANG).
- les fractures sont parfois évidentes : tassement vertébral, déformation en coin ou en galette. Ailleurs, il s'agit de fracture parcellaire, enfoncement localisé de la corticale dans la spongieuse.
- il n'a jamais été signalé de fracture du rachis cervical.

Côtes

- La décalcification y est sans caractère bien spécial.
- Les fractures y sont fréquentes, multiples.
- HOWLAND a signalé l'élargissement de la jonction costo-chondrale, qui serait assez particulière au syndrome de Cushing.

Pelvis

- La décalcification y est en général de même degré qu'au rachis.
- Les fractures y sont relativement rares (8 p.cent des malades). Il s'agit de fracture du pubis ou de l'ischion, en général cliniquement latentes, et les clichés montrent habituellement des cals volumineux.
- A titre d'exception, signalons que LANGE-
RON a signalé un cas de pseudo-fracture de Looser-Milkman de la branche ischiatique.

Crâne

Sa décalcification est de diagnostic radiologique. Elle est fréquente (60 p.cent des cas environ).

métatarsien (HOWLAND).

- déformation des deux têtes fémorales, donnant un aspect de maladie de Legg-Perthes.
- maladie de Cushing chez un sujet porteur d'une ostéose condensante rappelant l'ostéopoeilie (de GENNES).

A côté de ces lésions osseuses, il faut souligner la fréquence avec laquelle les trajets artériels sont visibles sur les clichés, et aussi la fréquence de la lithiase pyelo-urétérale (1/3 des cas environ).

Après cette description des lésions osseuses, deux questions se posent tout naturellement à l'esprit : quel est leur délai d'apparition, quelle est l'évolution après traitement ?

Le délai d'apparition

Chez les sujets d'âge mûr ou avancé, il semble que des lésions osseuses importantes soient surtout le fait de maladie de Cushing évoluant depuis longtemps (quatre années ou plus).

Mais l'installation semi-rapide d'une importante ostéose due à un hypercorticisme métabolique est possible (six mois dans un cas de Fiorentino et Romano), notamment chez le jeune.

Le problème de la guérison des lésions osseuses

L'évolution après traitement qui, actuellement, en cas d'hyperplasie bilatérale, consiste le plus souvent en une exérèse totale des surrénales, suivie d'hormonothérapie de remplacement, est assez mal connue.

Il est admis que la disparition des signes

radiologiques de l'ostéose n'est rapide et vite satisfaisante que chez le sujet en âge de croissance.

R. SKEELS a publié l'observation d'une fillette de 11 ans atteinte de syndrome de Cushing, et chez qui, l'ostéoporose, très marquée, s'accompagnait de multiples fractures. Après surrénalectomie, la guérison du syndrome de Cushing a été obtenue, y compris celle des lésions osseuses, comme en témoignent les clichés pris quatre ans plus tard. Encore faut-il s'entendre sur le sens du mot guérison : c'est en réalité la reprise d'un processus ostéoblastique, aboutissant à la production d'os normal qui remplace peu à peu l'os ancien décalcifié, lequel reste longtemps visible. Il semble qu'il en soit bien ainsi dans le cas ci-dessus, comme le fait remarquer MOLDAWER, qui rappelle une observation d'ALBRIGHT : une enfant de dix ans, chez qui l'examen radiologique, quinze mois après traitement, montrait à l'évidence la formation d'os nouveau, le long des plateaux vertébraux, tandis que l'os décalcifié restait bien visible au centre de la vertèbre; la persistance d'os porotique au centre d'une vertèbre qui se recalcifie est parfois désignée sous le nom de signe de Rehler (décrit dans le scorbut guérissant) (HOWARD).

C'est sans doute en considération de ces faits qu'ALBRIGHT écrit : "L'ostéoporose n'est probablement pas réversible".

On comprend donc que la guérison soit particulièrement lente chez le malade âgé, puisqu'il s'agit de la formation d'os nouveau, remplaçant peu à peu l'os ancien avarié au fur et à mesure de sa destruction.

ANATOMO-PATHOLOGIE DES LÉSIONS SQUELETTIQUES DANS LE SYNDROME DE CUSHING

-:-

Rappelons que dans le mémoire de 1932, CUSHING rapporte les observations de douze malades vivants ou décédés, qu'il suppose être ou avoir été atteints de basophilisme pituitaire. Dans cette série, huit autopsies ont été faites ; chez six de ces huit malades, le compte rendu de la vérification relate l'existence d'une ostéoporose ; chez les deux autres, il n'est fait mention ni de la présence ni de l'absence de l'ostéopathie : "Peut-être a-t-elle échappé à l'attention" écrit CUSHING.

Les auteurs français dans leurs comptes rendus d'autopsie ne manquent pour ainsi dire jamais de signaler l'ostéopathie (DECOURT, LANGERON, COSTE, etc...)

A propos de quatre cas de maladie de Cushing, SISSONS a réalisé une étude des lésions osseuses, à laquelle nous avons pris le principal de ce qui suit :

1) Les os sont fragiles, se laissent facilement couper aux ciseaux (côtes, vertèbres, surtout).

2) Les vertèbres ont une forme normale ou sont biconcaves ; leur corticale est amincie, avec de petites lacunes où la moelle osseuse est au contact du périoste ou du disque intervertébral.

A l'examen histologique :

- les trabécules de l'os spongieux sont plus minces que normalement.
- il n'y a pas de bordure ostéoïde (sauf, et cela mérite d'être souligné, dans un des quatre cas examinés).
- les ostéocytes et ostéoblastes sont d'apparence normale.
- la présence de zones d'érosion, disséminées sur la surface trabéculaire, indique une résorption active mais non excessive.
- les corps vertébraux contiennent des dépôts considérables de moelle hématopoïétique, avec une augmentation du nombre des cellules graisseuses.

3) Les côtes sont le siège d'une ostéoporose considérable ; elles contiennent d'avantage de cellules adipeuses. Les cals sont constitués par un tissu fibro-cartilagineux inactif, dépourvu de bordures ostéoïdes ou d'activité ostéoblastique visible, et faiblement vascularisé.

4) Os longs : dans un cas où il a eu l'occasion d'examiner un fémur, SISSONS a constaté une ostéoporose modérée, prenant l'aspect d'un amincissement non uniforme de la corticale, la destruction étant surtout évidente à la face endosseuse.

Dans l'ensemble, et à l'exception du cas n°1 (présence de bordures ostéoïdes), on peut dire que les conclusions du travail de SISSONS sont compatibles avec la théorie d'ALBRIGHT : lésions du tissu osseux par absence de formation de la trame organique, donc d'os nouveau, tandis que l'ostéolyse physiologique se poursuit. Remarquons en effet qu'il n'y a pas de signe d'ostéoclasie exagérée, dans aucun des cas. Enfin, consta-

tation qui n'est pas sans importance, les lésions osseuses les plus graves ont été constatées sur le sujet le plus jeune, (cas n°4 : fille de 16 ans).

--:-

PATHOGENIE DES LESIONS OSSEUSES
DE LA MALADIE DE CUSHING. LA
THEORIE D'ALBRIGHT

--

Rappelons que CUSHING et ses contemporains ne pouvaient tenter d'expliquer les lésions osseuses que par un certain nombre d'hypothèses peu satisfaisantes.

1) Celle d'un hyperparathyroïdisme, défendue surtout par PERO, n'était bien souvent évoquée qu'avec regret, en raison de l'absence du syndrome biologique si particulier dont s'accompagne l'excès de parathormone. En effet, dans la maladie de Cushing, les valeurs des taux sanguins du calcium, du phosphore, des phosphatases, sont dans les limites normales, la calciurie est normale ou un peu élevée (PLOTZ). Il existe vraisemblablement une hyperparathyroïdie secondaire, destinée à compenser la fuite calcique, de manière à maintenir la constance de la calcémie ; cette hyperparathyroïdie aggravant d'autant la raréfaction osseuse.

2) Le rôle éventuel d'une modification de la sécrétion de S.T.H. avait aussi été soupçonné. (ALBEAUX-FERNET, E.M.C. 1943).

3) Celui de troubles vasculaires était encore plus vague.

Bref, "on raisonne avec ce qu'on sait",

et les seuls facteurs connus à l'époque pour leur action sur le squelette, étaient la parathormone, la G.H. et les phénomènes vasomoteurs.

C'est l'obtention de produits assimilables aux hormones naturelles quant à leurs effets physio-pathologiques qui permit à ALBRIGHT de franchir un pas décisif dans l'interprétation des faits.

Avant d'exposer la théorie d'ALBRIGHT, il est nécessaire de rappeler la structure de l'os normal.

SCHEMA DE LA CONSTITUTION DE L'OS NORMAL

On distingue :

- une matrice protéïque,
- des sels minéraux.

La matrice protéïque : elle représente 30 p.cent du poids de l'os, et est faite de :

- . cellules conjonctives ou ostéocytes,
- . fibres collagènes, dont l'hydrolyse donne surtout proline, hydroxy-proline, et aussi glycooolle, tyrosine.
- . une "substance fondamentale" ou ciment calcaïffine, faite de mucoprotéïnes.

Il s'agit en somme d'un tissu conjonctif, auquel on donne le nom de tissu ostéoïde.

La substance minérale : elle représente 45 p.cent du poids de l'os et est composée principalement de phosphate tricalcaïque (75 p.cent), carbonat de calcium (10 p.cent), de calcium à l'état de combinaison avec les protéïnes et l'acide citrique (10 p.cent), de carbonat et phosphate magnésiens, et enfin (5 p.cent environ) d'oligo-éléments.

Dans l'ossification normale, il y a production de tissu osseux ou osseïne par les ostéoblastes ; cette trame organique est, de façon concomitante, minéralisée, si bien qu'à l'état normal, il n'y a pas, le long des travées osseuses, de bordures ostéoïdes ; ou s'il y en a, elles sont minces et peu nombreuses.

Physiologiquement, se produit une résorption osseuse, oeuvre des ostéoclastes, visibles en regard des lacunes des bords trabéculaires (lacunes de Howship). L'activité ostéoclastique est sous la dépendance des parathyroïdes.

L'os se renouvelle constamment : à l'état normal, comme à l'état pathologique, le tissu osseux n'est donc que la résultante de l'ostéogenèse et de l'ostéolyse, dont l'équilibre normal peut être perturbé par de nombreux processus pathologiques d'ordre digestif, endocrinien, rénal, infectieux, neurologique, physiopathique, mais que l'on ramène d'ordinaire, et d'un point de vue purement pragmatique, à deux syndromes : ostéoporose et ostéomalacie.

OSTEOPOROSE

Maladie du tissu osseux par atteinte primitive de la trame organique : le calcium ne peut se fixer, faute de substrat ; l'organisme n'est pas capable de fixer le calcium, ce qui peut être mis en évidence par les épreuves de surcharge, (LICHTWITZ). L'histologie montre : des travées osseuses amincies, l'absence de bordure ostéoïde, l'absence d'activité ostéoclastique, l'augmentation du nombre des cellules adipeuses, (RUBENS-DUVAL).

OSTEOMALACIE

Le trouble primitif porte sur le métabolisme phospho-calcique : la trame organique existe, mais n'est pas minéralisée. L'organisme est apte à fixer le calcium. A l'examen histologique : les bordures ostéofides sont élargies, les ostéoblastes sont en disposition épithélioïde, l'activité ostéoclastique est accrue, la moelle est fibreuse.

Cette opposition entre maladie de la trame organique et perturbation du métabolisme minéral ne doit être acceptée que comme un schéma ; en clinique, les ostéoses mixtes sont les plus fréquentes. De plus, chaque syndrome recouvre des faits bien différents, il est des états pathologiques de classement difficile, si bien qu'en ce qui concerne une classification physio-pathologique des ostéoses, certains préfèrent les différencier selon le mécanisme en cause : anomalie de l'ostéogénèse, ou anomalie de l'ostéolyse (ROYER).

THEORIE D'ALBRIGHT

Selon cet auteur, l'ostéose de la maladie de Cushing est la conséquence de l'action métabolique du cortisol produit en excès : néo-glucogénèse à partir des protides.

Le mécanisme d'action des hormones glucocorticoïdes a été envisagé par ALBRIGHT à partir de faits cliniques et expérimentaux que l'on peut résumer ainsi :

1) L'excrétion azotée minimum n'est pas plus élevée chez un malade atteint d'hypercorticisme métabolique que chez un sujet normal ; autrement dit, un sujet porteur d'une maladie de Cushing et recevant un régime pauvre en protides n'élimine pas davan-

tage d'azote qu'un sujet normal dans les mêmes conditions.

Ce fait a amené ALBRIGHT à dire que l'action des hormones glucido-protidiques n'était pas le catabolisme des protides (auquel cas l'élimination urinaire minimum d'azote serait plus élevée chez les malades en question que chez les sujets normaux), mais une action anti-anabolisante : les acides aminés provenant de l'alimentation ou du catabolisme physiologique de renouvellement des protéines tissulaires, ne peuvent être utilisés en vue de la resynthèse protidique, mais s'orientent vers la voie du métabolisme glucidique, l'azote se retrouvant dans les urines.

2) L'épreuve de surcharge en protides, qui, dans l'hypercorticisme métabolique, est suivie d'une forte majoration de l'azote urinaire, vérifie le bien-fondé de cette assertion.

3) Confirmation expérimentale en a été aussi fournie : chez l'animal, la surrénalectomie est suivie d'une hyperactivité des phosphatases médullaires et osseuses, tandis que l'ACTH à fortes doses, et davantage encore la cortisone, inhibent cette activité phosphatasique, témoin de l'activité des ostéoblastes qui sont à l'origine de la trame protéique (LAYANI).

4) Les épreuves au glycocolle marqué confirment l'action anti-anabolisante vis-à-vis des protides, et gluco-génératrice, des stéroïdes du type cortisol. CLARK, entre autres, a montré que le glycocolle n'est pas utilisé pour le renouvellement tissulaire chez le Rat soumis à un traitement cortisonique : il est orienté vers la voie du métabolisme glucidique, et l'azote se retrou-

ve dans les urines.

5) L'impossibilité d'obtenir une balance azotée équilibrée est donc la caractéristique du syndrome de Cushing et d'autres syndromes où un déséquilibre endocrinien laisse apparaître une prépondérance cortisolibique.

C'est ainsi que dans l'eunuchofidisme, on peut dire que la diminution des hormones sexuelles anabolisantes équivaut en pratique à un excès relatif de gluco-corticoïdes.

Même constatation dans le syndrome de Turner.

L'ostéoporose de la post-ménopause ne serait elle-même qu'un témoin de la persistance d'une sécrétion cortico-surrénale d'action cortisonique dont les effets sur le tissu osseux deviennent nocifs, car non contrebalancés par une sécrétion antagoniste ovarienne, qui s'est tarie (CHAUAT).

L'ostéoporose sénile relève du même mécanisme. On a d'ailleurs constaté que l'hypophyse des sujets âgés contenait une forte proportion de cellules basophiles, témoignant sans doute d'une sécrétion augmentée d'ACTH.

6) L'ovaire, dans la maladie de Cushing, est le siège d'un vieillissement prématuré, ou d'une sidération fonctionnelle tout au moins, (CUSHING, IANNACONE). L'ovarioprivation fonctionnelle ajoute donc ses méfaits à l'hypercortisolisme ; l'os qui apparaît comme "vivant de l'équilibre entre les deux forces antagonistes que sont l'ovaire et les surrénales" (LAYANI, CHAUAT), apparaît comme particulièrement vulnérable : il est sans défense dans la maladie de Cushing.

7) Dans les syndromes d'hypercorticisme non métabolique, il n'y a pas de raréfaction osseuse.

Il est des variétés mixtes d'hyper-cortico-surrénalisme (c'est le cas notamment des tumeurs, surtout des malignes) où aux signes majeurs du syndrome de Cushing, s'ajoutent des symptômes et signes biologiques témoignant d'une hypersécrétion d'hormones sexuelles. C'est sans doute l'existence de ces formes qui fait dire à JUSTIN-BESANCON : "En clinique, on voit l'amyotrophie et l'ostéoporose rester discrètes dans les formes les plus virilisantes".

On peut même imaginer un hypercorticisme mixte où l'augmentation des hormones glucido-protidiques et celle des hormones sexuelles se feraient dans une telle proportion que, leur action se contrariant, il n'y aurait pas de lésion osseuse évidente (GRAVE-LEAU).

8) L'ostéoporose, dont le mécanisme selon la théorie d'Albright, vient d'être exposé, n'est évidemment que l'illustration au niveau de l'os d'une viciation du métabolisme dont les autres effets sont le plus souvent évidents : vergetures rouges, amyotrophie, eosino- et lymphopénie sanguines, diabète ou état para-diabétique.

A côté de la théorie d'Albright, il faut faire une place à un autre mécanisme, qui pourrait jouer un rôle en tant que facteur d'ostéoporose : une carence en vitamine C.

ACIDE ASCORBIQUE ET MALADIE DE CUSHING

Très souvent, au cours de l'évolution de la maladie de Cushing, apparaissent des si-

gnes qui ont été interprétés comme l'indice d'une carence en vitamine C : petit syndrome hémorragique (purpura), fragilité capillaire, parfois allongement du temps de saignement (LANGERON, BENARD etc...).

D'autre part, si le cortex surrénal est, chez l'individu normal, riche en acide ascorbique, il est établi que l'ACTH ou les gluco-corticoïdes ont la propriété de le faire disparaître, lorsqu'ils sont administrés en excès. Il s'agit là d'une constatation expérimentale dont la signification n'est pas exactement connue ; la vitamine C, toutefois n'est pas indispensable à la synthèse des hormones surrénaliennes (KHALIL).

La disparition de l'acide ascorbique du cortex surrénal a d'ailleurs été utilisée comme test d'activité corticotrope par les SAYERS. Le test des Sayers fut pour un temps employé en clinique pour la recherche de l'origine hypophysaire d'un syndrome de Cushing (voir par exemple l'observation publiée par JUSTIN-BESANCON).

Expérimentalement, R.H. FOLLIS a montré que dans l'avitaminose C, l'ostéoblaste est incapable de favoriser la formation d'os-séine ; il n'existe ni muco-polysaccharides ni activité phosphatasique dans la moelle bordant les lamelles osseuses ; il semble exister un manque en acide ribo-nucléique de l'ostéoblaste au cours du scorbut confirmé. L'administration de vitamine C, faisant rapidement apparaître ces composants, suggère qu'elle a un rôle important dans la formation ou l'activité de ces matériaux. Le rôle de la vitamine C dans l'élaboration de la substance fondamentale est d'ailleurs une action très générale de cette ergone au niveau du conjonctif.

En fonction de ces données, peut-être serait-il intéressant de connaître le métabolisme de l'acide ascorbique au cours de l'hypercortisolisme. (FOLLIS R.H.)

ACTION PROPRE DE L'ACTH

L'ACTH peut avoir une action décalcifiante même lorsque le relais surrénal est supprimé (CHAOUAT).

Rien de suggestif n'apparaît à la lecture des observations publiées : les formes de maladie de Cushing avec ostéopathie importante sont dues à une hyperplasie bilatérale ou à une tumeur unilatérale, (cas de MOOSER par exemple).

ESQUISSE D'UNE COMPARAISON AVEC L'OSTEOPATHIE POST-CORTISONIQUE

-:-

Etant donné l'importance qu'ont exercée pour la compréhension de la pathogénie du syndrome de Cushing, les constatations faites à propos des inconvénients majeurs de la corticothérapie prolongée, il paraît utile d'envisager une très brève comparaison des lésions osseuses de l'hypercorticisme métabolique spontané, avec celles qui sont consécutives à la thérapeutique.

En France, des études documentées sur l'ostéopathie post-cortisonique ont été réalisées, notamment par RENIER et SFIKAKIS. Nous leur ferons de larges emprunts.

Remarquons que les chiffres qui vont suivre n'ont pas de signification statistique vraie, mais seulement une valeur d'orientation : ils concernent des cas le plus souvent publiés, donc sélectionnés ; ils ne sont pas fournis par les mêmes auteurs, dont certains sont endocrinologues, d'autres radiologistes, rhumatologues, etc... Les doses de médicament, la durée du traitement, sont très variables ; cependant, une impression d'ensemble, en accord avec les données de la clinique peut s'en dégager.

Du point de vue fréquence : l'ostéose post-cortisonique est décélée dans 2 à 33 p.cent

des traitements au long cours ; en moyenne, sur 1134 sujets, elle a été constatée dans 4,24 p.cent des cas, ce qui est peu en comparaison de la fréquence de celle de la maladie de Cushing. Les femmes sont plus souvent atteintes : 3,8 pour 1 homme.

Du point de vue dépistage, il n'y a aucune différence avec le syndrome de Cushing : lombalgies, fractures spontanées, peu ou pas douloureuses, impotence variable selon le siège de la fracture, mais souvent réduite, ou même, découverte de la raréfaction au seul examen radiographique.

Du point de vue topographique, les principales différences sont rassemblées dans le tableau suivant :

TABEAU COMPARATIF DES LOCALISATIONS
DE L'OSTEOPATHIE (n° II)

Localisations	Dans la maladie de Cushing	Dans la corticothérapie prolongée
PELVIS	95 % (Howland)	4 %
RACHIS	40 à 83 % (Sprague, Plotz)	75,6 %
COTES	78 %	4,8 %
CRANE	60 % (Plotz, Howland)	Pas d'atteinte du crâne (Sfikakis)

Hormis le cas du rachis, la fréquence des autres localisations est notablement disséminable.

Les notions sur la fréquence de l'ostéose cortisonique en fonction de l'âge et du sexe sont très instructives ; considérées sur un total de 126 malades trouvés dans la littérature (SFIKAKIS), elles sont rassemblées dans le tableau suivant :

TABEAU DE LA FREQUENCE DE L'OSTEOPATHIE
SELON AGE ET SEXE (n° III)

AGE	HOMMES	FEMMES
1-10 _____	2 _____	2
10-20 _____	4 _____	2
20-30 _____	2 _____	4
30-40 _____	2 _____	6
40-50 _____	6 _____	<u>17</u>
50-60 _____	<u>11</u> _____	<u>43</u>
60-70 _____	<u>8</u> _____	<u>10</u>
70-80 _____	2 _____	5
	37	89

L'augmentation de la fréquence des lésions osseuses au fur et à mesure du vieillissement de l'organisme traduit bien le déclin de la production des hormones anabolisantes sexuelles : net, d'installation rapide et relativement précoce chez la femme ; plus tardif, progressif chez l'homme.

Quant au délai d'apparition des signes de l'ostéose "cortisonique", il varie avec le

médicament utilisé :

TABLEAU DE BOLAND (Rôle des facteurs
DUREE et DOSE) (n°V)

Produits	Nombre de malades	Durée du trai- tement (en mois)		Dose moyenne (par 24h)
		Variations	Moyenne	
CORTISONE	10	5-60	16	52 mg
HYDROCORTISONE	8	6-24	15	50 mg
CORTANCYL	4	10-17	13	12,5 mg
CORTISONE +CORTANCYL	18	7-62	22	12,5 mg
A.C.T.H.	2	11-15	13	40 U

Il est donc apparent que, compte tenu évidemment des équivalences thérapeutiques et non pas pondérales, l'action des corticoïdes de synthèse est d'autant plus nocive sur l'os que leur effet "anti-inflammatoire" est plus prononcé. D'autre part, l'ACTH commerciale, quoique augmentant l'excrétion des 17 OH et 17 Ceto stéroïdes, semble également léser gravement le tissu osseux.

Après cet exposé succinct de l'ostéopathie cortisonique, il est possible de faire quelques remarques sur sa parenté très étroite avec celle de la maladie de Cushing.

1) Dans les deux cas, il s'agit d'une ostéose raréfiante diffuse, avec possibilité de fractures spontanées, et surtout cette

ostéose s'accompagne de troubles du métabolisme protido-glucidique.

2) Le rôle de la déficience ovarienne mérite d'être souligné dans les deux cas. Dans la maladie de Cushing, l'anovarie est patente. Dans la corticothérapie prolongée, les lésions sont surtout fréquentes à partir de la cinquième décade de vie (Passage de la menach à l'adrenach d'Albright). Il est possible aussi que la corticothérapie déprime la fonction ovarienne.

3) A cet égard (sécrétion d'hormones anabolisantes), l'homme est bien moins défavorisé que la femme : chez lui, la diminution de production des antagonistes naturels du cortisol est lente, tardive, incomplète. L'emploi des hormones mâles est d'ailleurs préconisé en clinique pour contrebalancer au niveau de l'os l'effet du cortisol (SIMPSON, TURIAP et coll.)

4) Mais il est également des différences entre les lésions osseuses de la maladie de Cushing et celles de la corticothérapie. Dans ce dernier cas, la raréfaction est moins souvent mise en évidence au niveau du pelvis, le crâne n'est apparemment pas atteint. La clinique laisse d'ailleurs apparaître d'autres éléments différentiels entre hypercorticisme spontané et thérapeutique : absence d'hypertension artérielle, rareté des vergetures rosées évolutives, rareté des troubles psychiques dépressifs dans les traitements par dérivés synthétiques, etc...

Ces différences dont des études bio-cliniques fourniront sans doute un jour une explication, sont en pratique bien minimales et n'empêchent pas l'assimilation, dans un même chapitre pathogénique, des lésions osseuses de la maladie de Cushing et de la corticothérapie.

OBSERVATION CLINIQUE DE Madame BAL...

-:-

Madame Bal..., employée de bureau, est âgée de 43 ans lorsqu'elle entre dans le service du Docteur LAYANI, à l'hôpital de la Pitié, le 7 juin 1960.

L'incident qui motive son hospitalisation actuelle est survenu brutalement, plus de trois semaines auparavant, le 14 mai : ce jour-là, elle rentre chez elle et n'est plus très éloignée de son domicile quand elle ressent une douleur soudaine de la région inguinale droite et qu'elle devient tout aussitôt incapable de faire un pas de plus. Des voisins la transportent à son appartement ; depuis ce jour, elle reste allongée, impotente, souffrant de douleurs spontanées, inguino-crurales droites, diurnes et nocturnes, sans trop s'inquiéter dans les premiers jours, car ce n'est pas la première fois qu'une attaque douloureuse la surprend ; mais cette fois-ci, la guérison spontanée, escomptée d'après deux précédentes expériences, ne se produit pas malgré le repos prolongé.

C'est dans ces conditions que l'hospitalisation est décidée.

Il n'existe pour ainsi dire aucun passé pathologique jusqu'en 1950. C'est en effet cette année là - Madame Bal... est alors âgée de 33 ans - que commence l'histoire de

la maladie qui nous occupe : peu à peu, dans les suites d'une grossesse apparemment normale, se sont installés :

- une hypertension artérielle,
- des troubles génitaux,
- une prise de poids.

L'hypertension artérielle

Elle fut le premier signe anormal à être décelé, il y a 10 ans, dans les suites de la grossesse. Lors des premiers examens, la maxima était aux environs de 18 ; au cours de l'évolution, elle s'est élevée jusqu'à 22 et même à 26, la minima étant aux alentours de 12. Cette hypertension avait d'ailleurs été l'objet, en 1954, d'un examen en milieu hospitalier ; mais la mise en évidence d'une étiologie était alors demeurée sans résultat.

L'obésité

La malade, qui pesait 54 kilos avant la grossesse, avait vu son poids augmenter après son accouchement, de façon assez progressive et modérée : elle pèse 64 kilos en 1960. Le régime instauré en raison de l'hypertension artérielle, explique peut être la modicité de la prise de poids.

Les troubles génitaux

Dans les mois suivants l'accouchement, une aménorrhée s'était installée. Des cycles avaient été artificiellement provoqués de 1955 à 1957, sans effet durable, d'ailleurs.

Mais l'interrogatoire de la malade avait permis d'apprendre qu'à plusieurs reprises, elle avait souffert de douleurs, dont la survenue brusque, mais l'évolution rapidement récessive n'avaient pas gêné considé-

ablement ses activités professionnelles ou familiales.

En 1956 : installation de douleurs inguinales droites, ressemblant à ce que la malade a ressenti ces jours derniers. Les clichés de cette époque montrent une déminéralisation nette du rachis lombaire ; la trame osseuse n'est pas visible, les contours vertébraux sont cernés ; il n'y a pas de fracture ; il existe une ébauche de déformation en vertèbres biconcaves et les disques intersomatiques sont relativement hauts avec tendance à la ballonisation.

Les douleurs ayant rapidement disparu, apparemment sous l'influence d'un traitement banal (calcium), la malade avait repris ses occupations, sans grand trouble pendant quatre années.

- En février 60, la malade commence à souffrir d'algies plantaires : des semelles orthopédiques lui sont prescrites.

- En avril 60, a lieu une reprise des douleurs inguinales droites, irradiant dans le membre inférieur droit, et qui ont la particularité de survenir lors du passage du clino à l'orthostatisme.

De nouveaux clichés (avril 60), montrent une déminéralisation squelettique diffuse et très importante :

La transparence des os du bassin est très augmentée ; le pelvis est fracturé en quatre endroits, à savoir, la branche horizontale du pubis et la branche ischio-pubienne de chaque côté ; les foyers de fracture sont noyés dans des cals d'aspect nuageux.

La colonne lombaire est aussi très déminé-

ralisée ; les trois premières lombaires sont biconcaves.

En outre, sur les clichés, les trajets artériels sont bien visibles (iliaques internes et externes).

Les côtes sont aussi hypertransparentes, avec plusieurs fractures (4e, 6e, 8e côtes droites).

En dépit de cette symptomatologie impressionnante, et parce que cette fois encore les douleurs s'estompent spontanément, la malade ne tarde pas à reprendre une vie active.

Telles étaient donc les données de l'anamnèse et des examens radiographiques antérieurs de cette malade, à son entrée dans le service.

Examen clinique

L'aspect était tout en faveur du diagnostic de maladie de Cushing : érythrose du faciès, hypertrichose de la lèvre supérieure et du menton, sans virilisme pileux, cheveux secs et cassants, redistribution de la graisse selon une topographie facio-tronculaire, sans obésité très importante, sans "buffalo hump", vergetures rosées de siège axillaire, bilatérales, horizontales. Les téguments du thorax et des épaules sont couverts d'acné ; la peau des membres est mince ; la trophicité des membres inférieurs est mauvaise.

La tension artérielle est à 21,5-12.

Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie.

La polyphagie est notable, mais sans polydipsie.

Il n'existe pas de trouble psychique important.

Bilan radiologique

Le cliché du bassin fournit une explication au syndrome inguino-crural douloureux récent : il existe une fracture sous capitale du col du fémur droit ; la zone fracturée est noyée dans le flou.

Comme sur les clichés d'avril 60, les nouveaux examens radiographiques montrent à l'évidence l'hypertransparence pelvi-rachidienne, l'existence de quatre fractures du bassin. Il n'y a pas de fracture vertébrale, mais la déformation des vertèbres lombaires (surtout des trois premières), en vertèbres de poisson, est très nette.

Les fractures de côtes sont très nombreuses : 4e, 6e, 8e, 9e, 10e, 12e côtes gauches ; 4e, 5e, 6e, 7e, 8e, 10e, 11e, 12e côtes droites.

La voûte du crâne est déminéralisée ; sur le cliché de profil, il existe de nombreuses aires où la décalcification est plus marquée, donnant un aspect pommelé ; la table interne du diploé est irrégulière, interrompue de façon discontinue par des zones de raréfaction. La base est également d'une transparence accrue : le versant postérieur de la selle, les clinoides antérieures et postérieures sont à peine visibles.

La décalcification est encore appréciable aux deux fémurs (surtout près des genoux), aux deux humérus, aux os des mains (il n'y a pas de fracture).

Examens de laboratoire

Hémogramme : 4.500.000 hématies ; il n'y a donc pas de polyglobulie en dépit de l'érythrose du faciès.

Hémoglobine : 50 p.cent
Valeur globulaire : 0,62

12.000 leucocytes, dont 77 poly-neutrophiles
3 poly-éosinophiles
5 monocytes
15 lymphocytes

Azotémie : elle varie de 0,25 à 0,41 g
Coefficient de Van Slyke : 52 p.cent
Cholestérolémie : 1,5 g

Le bilan phospho-calcique est normal :

Calcémie : 80 mg
Phosphorémie minérale : 38 mg
Calciurie des 24 heures : 179 à 208 mg
Phosphatases acides : 5 unités Plumel.
Phosphatases alcalines : 0,5 unités Bodanski.

La glycémie à jeûn est normale : 0,92 g ;
mais l'hyperglycémie provoquée est de type
diabétique, avec une flèche à 2,66 g (30e
minute) et retour à une valeur normale à la
3e heure.

L'ionogramme est à peu près normal :

Chlorémie : 3,68 g
Natrémie : 3,42 g
Kaliémie : 0,170 g
Réserve alcaline : 59 volumes p.100 ml

Parmi les autres examens demandés chez
cette malade, mentionnons :

- un examen oculaire, qui fut normal :
pas de signe de stase, pas de signe d'artério-
sclérose des vaisseaux rétiniens, acuité et
champ visuels normaux.

- un rétro-pneumo-péritoine, qui n'appa-
raît guère de renseignement.

En définitive, dans la recherche de la
variété étiologie de ce syndrome de Cushing,

l'exploration des sécrétions surrénaliennes fut beaucoup plus probante que l'examen radiologique en faveur d'une hyperplasie simple :

Dans le plasma, le taux des 17 hydroxystéroïdes était élevé à 24 gammas pour 100 ml.

Les dosages effectués dans les urines ont été rassemblés dans le tableau n°V.

TABEAU n°V

	17 OH stéroïdes (Porter et Silber)	17 Cétostéroïdes
Dosage de base (13 juin)	18,5 mg/24 h	6,5 mg/24 h
Autre dosage témoin (4 juillet)	11,6 mg/24 h	5,7 mg/24 h
Après dectancyl (3 mg par jour, pendant 5 jours, du 5 au 9 juillet Urines du 10 juillet)	15,7 mg/24 h	6,8 mg/24 h
Deux jours après arrêt du dectancyl	21 mg/24 h	5,9 mg/24 h
Après dectancyl (3 mg par jour pendant 14 jours, du 16 au 30 juillet. Urines du 30 juillet)	9,6 mg/24 h	6 mg/24 h
Après ACTH (25 mg en perfusion intra-veineuse de 8 heures le 12 juillet) Urines du 12 juillet	58 mg/24 h	7,6 mg/24 h
Urines du 13 juillet	39 mg/24 h	13,9 mg/24 h

Au terme de l'examen clinique, et avec l'aide des explorations dont les principaux résultats ont été donnés plus haut, il était possible d'éliminer une tumeur surrénale maligne sur :

- la pureté du syndrome métabolique, sans virilisme associé,
- l'évolution prolongée (le début a eu lieu 10 ans auparavant)
- les modifications des excrétions des métabolismes hormonaux :

1) L'excrétion de base des 17 OH stéroïdes représente environ 5 fois le chiffre normal, soit une augmentation très importante, mais non considérable comme celle des tumeurs malignes.

2) Le dectancyl, donné pendant 14 jours, réduit nettement l'excrétion de ces 17 OH stéroïdes. (Cette action freinatrice du dectancyl est d'ailleurs fugace si l'on en juge par la première épreuve de cinq jours).

3) La perfusion accroît le taux d'excrétion des métabolites du Cortisol, qui représentent alors douze fois la valeur normale.

4) Le taux des 17 céto-stéroïdes est normal ; il s'élève après ACTH, vérifiant le fait connu que la corticotrophine commerciale est différente de la stimuline endogène.

Ces modifications des excrétions stéroïdes urinaires, dont les valeurs diminuent après freination hypophysaire et augmentent par injection de cortrophine étaient bien en faveur d'une hyperplasie cortico-surrénale, conséquence d'une hypertonie hypophysaire ou neuro-hypophysaire. L'examen clinique, radiologique, ophtalmologique, n'ayant mis en évidence aucun signe de tumeur hypophysaire ou juxta-hypophysaire, qui puisse jus-

tifier une intervention sur cette région, il fut décidé d'intervenir sur les surrénales, avec un premier temps explorateur. L'intervention eut lieu le 25 août 1960 (Docteurs GARNIER et DARCY).

Compte-rendu d'intervention

Médiane xypho-sus-pubienne.

1) Exploration de la surrénale gauche :

- ouverture du ligament gastro-colique,
- ouverture du péritoine postérieur au-dessus du pancréas,
- découverte de la face antérieure de la surrénale gauche : morphologie normale ; taille peut-être un peu supérieure à la normale.

2) Exploration de la surrénale droite

- incision du péritoine pariétal postérieur au bord droit de la veine cave inférieure
- la glande est d'aspect normal.

3) Surrénalectomie bilatérale totale :

- a) à gauche, avec quelques difficultés d'hémostase au pôle supérieur, ce qui conduira à une splénectomie en fin d'intervention

- b) à droite avec ligature isolée de la veine capsulaire principale.

4) Un drain 30 dans l'hypocondre gauche. Paroi en étages au nylon.

N.B. L'exploration de la cavité abdomino-pelvienne n'a pas montré d'anomalie, en particulier ovarienne.

Les suites opératoires furent simples dans l'immediat ; quinze jours après l'intervention, l'opérée était équilibrée par 45 mg d'hydrocortisone, 5 mg de D.O.C.A. et 4 g de ClNa en plus du régime salé. La maxima artérielle était aux environs de 15.

Le 14 septembre 60, les dosages hormonaux donnaient les chiffres suivants :

- 17 OH stéroïdes : 14,8 mg/24 h
- 17 Cétostéroïdes : 2,9 mg/24 h

Une petite poussée hypertensive avec oedèmes malléolaires céda à l'arrêt du ClNa, la diminution de l'hydrocortisone (20 mg/jour), l'administration de diurilix, l'espacement du percortène.

Dans les suites rapprochées, signalons aussi une augmentation surprenante de la calciurie des 24 heures :

- . 200 mg le 2 octobre
- . 233 mg le 3 octobre
- . 300 mg le 4 octobre

(la calciurie était inférieure à 200 mg avant l'intervention).

Pour en terminer avec les suites opératoires de la surrénalectomie, voici les résultats des examens de laboratoire à plus longue distance de l'intervention :

Calcémie : 106 mg)
Phosphorémie : 40 mg ((20 décembre 60)

Calciurie des 24 h : 101 mg)
Phosphaturie des 24 h : 810 mg ((29 décembre)

17 OH stéroïdes	: 4,2 mg/24 h)	
17 Ceto stéroïdes	: 3,4 mg/24 h (	(24 jan-
Créatinine	: 0,72 g/24 h)	vier 1961)
Folliculine	: 38 gammas/24 h (	
Prégnandiol	: 2,1 mg/24 h)	

Examen anatomopathologique des surrénales

Il a donné les résultats suivants (Mada-
me CALMETTE) :

Macroscopie : les deux surrénales sont augmentées de volume de façon diffuse, sans modification de la forme générale de la glande. Leur poids est élevé ; à droite, 18 g ; à gauche, 29 g ; ces chiffres comprennent la graisse surrénalienne.

Microscopie : les deux glandes sont hyperplasiques, ceci se faisant tant aux dépens de la fasciculée que de la réticulée. La capsule est épaissie.

La glomérulée est modifiée par une hyperplasie conjonctive qui exagère son aspect normal.

La presque totalité de la fasciculée est d'aspect franchement spongiocytaire ; en effet la charge lipidique n'est modérée que dans quelques travées cellulaires d'allure éosinophile.

La réticulée alterne des cellules franchement riches en lipides et d'autres ne contenant que de fines vacuoles graisseuses.

Le stroma conjonctif est légèrement accentué, les vaisseaux sont congestifs.

Il s'agit donc d'une hyperplasie surrénale diffuse portant sur les zones fasciculée et réticulée.

2e temps chirurgical du traitement

Ce fut le traitement de la fracture du col du fémur droit, par la mise en place d'une prothèse de Moore (Dr GARNIER : 14 novembre 60). L'examen histologique du fragment capital du fémur droit est le seul examen du tissu osseux que nous possédions : le prélèvement en a donc été fait 11 semaines environ après la correction du trouble métabolique.

Examen histologique de la tête du fémur droit (Mlle GAUTHIER-VILLARS)

Le fragment examiné est bordé par le périoste qui est très épaissi par fibrose dense. Au-dessous de lui, on voit quelques lamelles osseuses et des plaques cartilagineuses qui répondent à la convexité de la tête, en demeurant très superficielles ; il en existe à peine deux ou trois rangées.

Les lamelles y sont d'une part épaissies, de contours grossiers ; cependant les ostéocytes sont vivants, normalement colorés ; il n'y a donc pas de nécrose, au moins dans cette zone. D'autre part, il y existe de petites ruptures ou micro-fractures qui sont comblées par des amas d'ostéoclastes. Enfin beaucoup de lamelles sont aussi bien cartilagineuses que franchement osseuses, surtout dans la zone de contact avec le périoste. Les espaces médullaires sont très peu fibreux.

Ce sont des lésions dystrophiques classiques d'irrégularité de la zone de contact avec le périoste, et les micro-fractures, la métaplasie étant des lésions constantes dans les arthroses : on pourrait à la rigueur les voir dans la zone de bordure d'un cal pathologique.

Telle est l'histoire de la maladie de Madame Bal ... jusqu'à sa sortie du service du Docteur LAYANI. Revue à plusieurs reprises, cette ex-malade a repris une vie active. L'amélioration clinique ne fait d'ailleurs que précéder celle qui commence à devenir perceptible sur les radiographies.

COMMENTAIRES

-:-

Une des particularités de la maladie de Madame Bal ... était l'importance de l'ostéopathie, tout à fait extraordinaire, et dont la littérature ne rapporte pas beaucoup d'exemples qui puissent lui être comparés. Après une revue des publications parues sur ce sujet, surtout depuis 1947, afin de confronter les cas déjà publiés avec celui qui est rapporté ici, il a paru utile de résumer les résultats de cette recherche, groupés sous les titres suivants :

- A - Les maladies de Cushing avec lésions osseuses très importantes ; existe-t-il des formes osseuses de maladie de Cushing ?
- B - Problèmes particuliers posés par la malade dont nous avons relaté l'histoire.
- C - Faits récents concernant la pathogénie de l'ostéose par hypercorticisme type Cushing.

A - LES MALADIES DE CUSHING AVEC LESIONS OSSEUSES TRES IMPORTANTES. EXISTE-T-IL DES FORMES OSSEUSES DE MALADIE DE CUSHING ?

Rares sont les titres d'article rapportant des cas de maladie de Cushing avec mention spéciale quant à l'ostéopathie ; et les médecins vers qui les malades, supposés porteurs d'un hypercorticisme, sont dirigés, sont en général des endocrinologues. C'est peut-être une raison qui explique que l'ostéopathie soit souvent brièvement décrite.

Voici le résumé de quelques cas de maladie de Cushing avec lésions osseuses au premier plan du tableau clinique. Sans doute en trouverait-on d'autres dans des publications anciennes (par exemple, RUTISHAUSER, PERO).

1) MOOSER a publié en 1920 un cas "d'obésité endogène avec importante ostéoporose". CUSHING a d'ailleurs inséré l'observation de ce sujet dans son mémoire (cas n°9).

Il s'agit d'un homme âgé de 27 ans lorsqu'il est examiné par MOOSER : depuis plusieurs années, il souffre de douleurs rachidiennes ; sa taille a diminué, une gibbosité est apparue ; d'autres signes se sont installés, qui, avec le recul dont nous disposons, permettent facilement de porter le diagnostic de maladie de Cushing ; mais on conçoit l'embarras des médecins d'alors qui parlent d'ostéite vertébrale, puis de spondylite tuberculeuse, d'ostéoporose généralisée, et enfin, sur la table d'autopsie, de sclérose des glandes parathyroïdes, à l'origine des lésions osseuses (sternum, côtes, vertèbres).

Remarquons seulement que chez ce malade, la symptomatologie d'alerte a été surtout

faite de douleurs dorso-lombaires, qui tout au long de l'évolution n'ont cessé de représenter l'essentiel de la symptomatologie fonctionnelle. L'ostéoporose douloureuse est en vérité un syndrome d'alarme qui peut amener à faire rechercher les autres signes moins bruyants ou moins évidents de l'hypercortisolisme.

2) En 1947, LANGERON a publié le cas d'une femme de 28 ans qui, en 1941, l'avait consulté pour des gonalgies et des lombalgies tenaces existant depuis des années. A côté de cette symptomatologie subjective, un contexte évocateur permettait de porter le diagnostic de maladie de Cushing.

Les clichés radiographiques mettaient en évidence une hypertransparence du rachis, avec fractures trabéculaires, tassements des vertèbres lombaires ; il existait une pseudo-fracture de Debray-Mooser-Milkmann sur la branche ischio-pubienne droite. La vérification confirma la décalcification diffuse (rachis, côtes, voûte crânienne).

Les auteurs déclarent qu'il s'agit d'une forme parathyroïdienne du syndrome de Cushing ; ils attribuent la pseudo-fracture à un état de carences surajouté, en relation avec les privations de la guerre.

3) F. COSTE a rapporté en 1947 l'histoire d'une femme de 56 ans qui avait souffert pendant quatre à cinq ans de douleurs lombaires, s'aggravant et obligeant finalement la malade à garder le lit. Cinq ans après le début de ces douleurs, les clichés montrent une considérable raréfaction osseuse, avec vertèbres de poisson, tassement corporel (D8, D12, L1), atteignant 50 p.cent de la hauteur normale ; au vu des seuls clichés, un radiologiste avait pensé qu'il

s'agissait d'une ostéoclasie cancéreuse (mai 1944).

La malade avait reçu une calcoithérapie, sans effet favorable ; elle avait été mise en coquille plâtrée.

Il semble que ce soit tardivement que se sont installées les modifications morphologiques qui devaient mener au diagnostic. Cependant, exception tout à fait remarquable, il n'y avait pas de vergetures.

La vérification, outre les lésions osseuses, a montré une grosse tumeur hypophysaire, des surrénales hyperplasiées, une atrophie des ovaires et de la thyroïde.

Tout à fait curieux est donc le cas de cette malade, puisque la symptomatologie a été presque entièrement faite de lombalgies durant des années, notons cependant une aménorrhée précoce, quelle qu'en soit la cause, à 42 ans, soit huit ans avant l'apparition des premières douleurs lombaires ; digne d'attention également l'absence de vergetures. C'est vraiment dans ce cas qu'on peut se demander si le mystérieux anti-ostéoporotique d'Urist ne correspond pas à une réalité, par exemple à une différence qualitative inappréciable encore, dans la nature des stéroïdes sécrétés en excès.

4 et 5) FIORENTINO et ROMANO ont publié en 1959 deux cas de maladie de Cushing avec lésions prédominant au squelette. Encore que les procédés diagnostiques, les conclusions thérapeutiques et les résultats obtenus puissent paraître déconcertants à plus d'un égard, ces observations, suivies d'une discussion, fournissent des renseignements intéressants.

Les malades sont deux hommes jeunes, 32 et 26 ans, qui avaient souffert pendant plusieurs mois de dorso-lombalgies (18 mois dans le premier cas, 6 mois dans le second), d'asthénie, de polyurie, sans qu'un diagnostic ait été posé. Dans les deux cas, un traitement symptomatique (corset orthopédique) avait été prescrit, malgré lequel les deux malades étaient réduits à l'alitement.

A l'examen, outre les signes de la maladie de Cushing, les auteurs font mention, en relation possible avec la déformation rachidienne secondaire à la déminéralisation, de signes déficitaires aux membres inférieurs, avec hypotonie ; les réflexes ostéo-tendineux étaient un peu exagérés (1er cas) ou diminués (2e cas). Une des particularités de ces observations serait donc l'existence de signe d'irritation médullaire.

Cependant, l'absence de précisions séméiologiques ne permet pas d'affirmer que les signes observés aux membres inférieurs étaient bien dûs à ce mécanisme. On sait en effet que les douleurs lombaires souvent très vives, peuvent interdire tout effort à ces malades alités ; l'amyotrophie, conséquence du trouble métabolique, est elle-même à l'origine d'un certain degré d'impotence ; les modifications de la kaliémie peuvent encore être la cause de fatigabilité voire de parésie. Enfin, les troubles psychiques peuvent gêner considérablement l'examen. Pour toutes ces raisons, il semble que l'existence de signes neurologiques aux membres inférieurs, si elle est possible n'est pas démontrée dans ces cas.

FIorentino et Romano signalent une deuxième particularité : l'existence de cristaux d'oxalate de calcium dans l'urine de leur premier malade ; ils évoquent là une consé-

quence d'un trouble du métabolisme glucidique. Rappelons que la lithiase pyélo-urétérale est fréquente dans la maladie de Cushing : 34 p.cent des cas selon une statistique (WANG).

Enfin les auteurs italiens fournissent les diagrammes histologiques des surrénales gauches dont l'exérèse a été effectuée, diagrammes histo-chimiques dont l'analyse ne permet pas de relever une anomalie particulière à ces deux formes où l'atteinte osseuse était si importante.

LES FORMES OSSEUSES DE LA MALADIE DE CUSHING EXISTENT-ELLES ?

Après avoir résumé cinq observations trouvées dans la littérature, se rapportant à la maladie de Cushing et à ses lésions osseuses, quelques remarques peuvent être faites :

1) Dans tous les cas, à côté des lésions osseuses, il existait d'autres signes d'hypercorticisme métabolique : hypertension, redistribution si particulière des graisses, notamment ; l'aménorrhée est un signe précoce, souvent le premier. Parfois, les modifications morphologiques se sont installées avec un certain décalage : l'observation la plus troublante à cet égard est celle de F. COSTE où il semble que la malade, aménorrhéique, ait souffert de lombalgies pendant cinq ans avant que les modifications de la morphologie s'installent ou deviennent évidentes. Dans les autres cas, les algies dorso-lombaires étaient au premier plan, mais l'histoire de la maladie reconstituée une fois le diagnostic évoqué, retrouve souvent les troubles génitaux (aménorrhée chez la femme, impuissance chez l'homme), l'obésité, les modifications du faciès, l'hypertension, les vergetures, etc... existant depuis longtemps.

Il n'existe pas, semble-t-il de forme uniquement osseuse de maladie de Cushing, même du point de vue clinique. Et sans doute n'existe-t-il pas de maladie de Cushing sans lésions osseuses, dont la détection exige une atteinte considérable.

2) Parmi les observations résumées plus haut, quatre concernent des malades jeunes (26 à 32 ans), trois hommes et une femme ; peut-être l'importance des lésions osseuses, dans deux cas, (ceux de FIORENTINO et ROMANO) est-elle due à l'âge de ces malades : les échanges métaboliques incessants dont l'os est le siège étant d'autant plus intenses que le sujet est plus jeune ; l'arrêt de l'ostéogenèse laissant le champ libre à une ostéolyse physiologique très active. En corollaire, on a remarqué que la "guérison" des lésions osseuses, sous l'effet d'une thérapeutique agissante, était beaucoup plus vite appréciable chez le jeune, car la "guérison" est en fait le remplacement, par de l'os nouveau, d'os ancien malade ; ce qui témoigne de la rapidité des processus constructifs (ALBRIGHT, SKEELS, MOLDAWER).

3) Quant à la femme de 56 ans (observ. n°3), l'importance des lésions osseuses pourrait s'expliquer par l'intervention d'un facteur surajouté, notamment par le fait qu'elle était atteinte d'une dysovarie depuis l'âge de 42 ans, ayant déjà pu provoquer des lésions osseuses. On peut aussi invoquer, dans ce cas, la longueur de l'évolution (5 ans).

4) Il est toujours loisible, en présence d'une maladie de Cushing, de rechercher les causes contingentes de raréfaction osseuse (carence vitamino-calcique, troubles digestifs, castration, immobilisation, etc...)

Cependant, pour expliquer les variations dans la gravité de l'ostéopathie d'un malade par rapport à l'autre, il est nécessaire, semble-t-il, d'invoquer la notion vague mais pourtant incontestable de terrain. C'est d'ailleurs une constatation souvent faite en endocrinologie, ou d'une façon plus générale en pathologie, qu'une affection déterminée s'exprime avec des caractères variables d'un sujet à l'autre, pouvant au premier abord réaliser des tableaux bien différents.

B - PROBLEMES PARTICULIERS POSES PAR LA MALADIE DE Mme BAL ...

Dans le cas particulier de Mme Bal... un certain nombre de remarques peut être fait à propos de l'ostéopathie, remarques portant sur :

- Les circonstances du diagnostic.
- Les caractères de l'ostéopathie.
- L'évolution après traitement.

CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

Dans l'observation que nous avons rapportée, l'histoire de la maladie mentionne des lombalgies très vives, des douleurs inguinales droites en 1956, soit quatre ans avant que le diagnostic de maladie de Cushing ait été posé ; à cette époque, les radiographies qui ont été prises, et qui figurent au dossier, montrent déjà une déminéralisation nette avec liseré des corps vertébraux, début de ballonisation des disques. A partir de l'interprétation de ces clichés, le diagnostic, s'il avait été évoqué, aurait sans doute pu être confirmé. Examen clinique et interrogatoire pouvaient dès 1956 apporter des arguments majeurs en faveur de l'hypercorticisme métabolique :

a - L'hypertension artérielle avait été dépistée en 1950 ; elle avait été la cause d'une hospitalisation en 1954.

b - La prise de poids, modérée à la vérité, s'était faite à compter de 1950. Depuis 1954, la malade suivait un régime.

c - L'aménorrhée, comme presque toujours, avait été précoce.

d - L'installation de ces symptômes après une grossesse était encore un argument très important en faveur de leur origine endocrinienne, et plus particulièrement en faveur de la maladie de Cushing.

L'observation de Mme Bal ... n'est donc pas différente en cela des autres observations publiées et que nous avons résumées, où le tableau clinique est avant tout celui d'une ostéose raréfiante diffuse de début ancien, d'évolution prolongée, mais où il existait également d'autres signes de maladie de Cushing.

CARACTERES DE L'OSTEOPATHIE

Lorsque la malade fut hospitalisée dans le service du Docteur LAYANI, les lésions osseuses étaient remarquables par l'importance de la déminéralisation et par le nombre et la topographie des fractures pathologiques.

La décalcification était intense, appréciable non seulement au rachis, aux côtes, au pelvis et au crâne, mais aussi au niveau des os longs et même aux extrémités (mains). Il semble que la longueur de l'évolution, qui s'échelonne sur 10 ans, puisse dans une certaine mesure être incriminée comme facteur

du degré extrême de décalcification où le squelette de cette femme était parvenu.

Quant aux fractures spontanées, certaines étaient banales (fractures multiples de côtes) ; mais d'autres s'étaient produites selon une topographie bien spéciale : branches horizontales des pubis, branches ischio-pubiennes, extrémité supérieure d'un fémur, toutes localisations où classiquement et habituellement sont observées les lésions caractéristiques de l'ostéomalacie.

Cette coïncidence entre la topographie des fractures pathologiques observées chez notre malade et celles de l'ostéomalacie suggère donc que le terme "ostéoporose" employé couramment pour qualifier les lésions osseuses de l'hypercorticisme métabolique, ne correspond pas sans doute tout à fait à la réalité. Evidemment, il n'est pas question de nier l'exactitude de la théorie d'Albright, amplement vérifiée par les études expérimentales et cliniques effectuées dans l'hypercorticisme pathologique ou thérapeutique, mais d'évoquer au cours de l'ostéose cushingienne, la participation d'un trouble primitif du métabolisme phospho-calcique pouvant expliquer que des lésions rappelant l'ostéomalacie puissent se rencontrer dans certains cas d'hypercortisolisme.

EVOLUTION APRES TRAITEMENT

Du point de vue thérapeutique, il fallait chez Mme Bal... traiter la fracture du col du fémur et le syndrome hyperhormonal.

Une première question à résoudre était l'ordre dans lequel il était préférable de traiter. L'état de décalcification extraordinairement avancé où se trouvait le système

squelettique de la malade, les faits expérimentaux concernant l'évolution des fractures provoquées chez des animaux recevant un traitement cortisonique (BLUNT), les constatations anatomo-pathologiques faites au niveau des foyers de fractures chez des malades décédés d'un syndrome de Cushing, constituaient un faisceau d'arguments qui firent repousser le traitement de la fracture pour quand l'état endocrinien aurait été normalisé.

La logique voulait donc que la thérapeutique du trouble métabolique soit réalisée en un premier temps ; en l'absence de signes de "tumeur" hypophysaire, il fut donc décidé d'intervenir sur les surrénales ; l'intervention n'ayant pas montré de tumeur surrénale, une surrénalectomie bilatérale totale fut réalisée, suivie évidemment d'un traitement substitutif. Onze semaines après cette première intervention, eut lieu le traitement de la fracture du col par mise en place de la prothèse de Moore.

Les résultats furent en tous points excellents : la malade a guéri. En effet, du point de vue métabolique, le taux des excrétiions stéroïdiennes urinaires est revenu à un chiffre normal (4,2 mg de 17 OH stéroïdes par 24 heures), attestant la suppression de l'hypercortisolisme et l'équilibration satisfaisante par les comprimés d'hydrocortisone. Du point de vue clinique, on peut également parler de guérison : la tension est revenue à un chiffre normal, et surtout, la prothèse mise en place est parfaitement supportée et a permis à cette malade de reprendre une vie active.

Ainsi cette observation prouve que les lésions osseuses de l'hypercortisonisme sont curables. Dans le cas présent, l'amélioration s'est fait sentir en quelques mois.

C - FAITS RECENTS CONCERNANT LA PATHOGENIE
DE L'OSTEOSE PAR HYPERCORTICISME TYPE
CUSHING

La possibilité d'une perturbation du métabolisme minéral qui ne soit pas la conséquence évidente des troubles du métabolisme protidique est suggérée par les caractères de l'ostéopathie chez la malade dont nous avons relaté l'histoire ; déjà, elle pouvait être évoquée dans l'observation de Langeron, où l'auteur attribue la strie de Looser-Milkmann vue sur la radiographie du bassin aux carences d'apport dont souffraient à l'époque les populations urbaines. On peut néanmoins se demander si cette carence d'apport n'a pas fait que rendre plus sensible une participation malacique mineure due à l'hypercorticisme lui-même.

Anatomiquement, la strie de Debray-Looser-Milkmann correspondrait à du tissu ostéoïde ; le cas rapporté par LANGERON témoignerait donc que, dans certaines circonstances, la trame organique de l'os pourrait être relativement conservée.

Histologiquement, SISSONS, dans son étude de quatre cas de malades décédés de maladie de Cushing, note dans l'un de ses examens (n°1), la présence de bordures ostéoïdes, ce qui semble montrer que dans ce cas-là, même si une certaine élaboration de la matrice organique est réalisée, sa minéralisation ne peut avoir lieu.

Cliniquement, Paul SFIKAKIS, étudiant dans le service du Professeur de SEZE le métabolisme phospho-calciqque de sujets atteints de lésions osseuses consécutives à un traitement par dérivés delta-cortisoniques, lésions qu'il estime être semblables à celles de la maladie de Cushing, arrive à

la conclusion qu'il s'agit, selon les critères de LICHTWITZ, d'une ostéopathie mixte, résultant :

a) d'une action catabolisante des glucocorticoïdes sur la trame organique. (en fait, nous avons vu que pour ALBRIGHT, c'est une action anti-anabolisante)

b) d'une action directe des glucocorticoïdes sur le métabolisme du phosphore et du calcium.

Expérimentalement, l'étude de l'action des glucocorticoïdes a permis de préciser certains points :

a) Le cortisol inhibe la synthèse des mucopolysaccharides (ou chondroïtine sulfate) dont on sait qu'ils sont indispensables à la formation du ciment calcaire (CARTIER, DALLEMAGNE, CLARK).

b) Les glucocorticoïdes inhibent l'absorption intestinale du calcium. Du moins, tout se passe comme si l'hypercortisolisme augmentait l'excrétion fécale du calcium par défaut d'absorption.

En clinique humaine, c'est par ce mécanisme que l'on explique l'heureux effet de la corticothérapie dans un certain nombre d'affections accompagnées d'hypercalcémie : intoxication par la vitamine D, hypercalcémie idiopathique, hypercalcémie de certaines formes de sarcoïdose (Mc SWINEY, ANDERSON, SCHULMAN, DENT). En revanche, la cortisone n'abaisse pas nettement l'hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie.

Cette non-absorption du calcium alimentaire, et pour certains (KUSCHNER), l'excrétion de calcium endogène dans la lumière intesti-

nale, pourrait d'ailleurs être la conséquence d'un trouble portant sur les protides sanguins dont la fraction calcopore serait lésée. ALBRIGHT a cité des cas de malades déminéralisés (ostéopathie idiopathique), et chez qui la fuite de calcium a été réduite par injections de sérum albumine. Dans le même ordre d'idée, une ostéopathie raréfiante a été décrite chez certains cirrhotiques (COCCHI, ABO, FORBES, ROBERTS), en l'absence de traitement cortisonique : bien des facteurs étiologiques peuvent être invoqués, mais surtout un trouble des protides sanguins.

c) A côté de la puissante action inhibitrice qu'ils ont sur l'absorption intestinale, les gluco-corticoïdes agiraient aussi sur l'élimination urinaire du calcium en augmentant l'excrétion tubulaire (CHEN) ; ils accroîtraient aussi l'élimination du phosphore (INGBAR).

En tout cas, sous traitement par gluco-corticoïdes, les bilans calcique et phosphoré sont négatifs (MOEHLIG, DENT, SFIKAKIS).

CONCLUSIONS

-:-

I) Après un résumé des notions classiques concernant les lésions osseuses de l'hypercorticisme métabolique, dont les aspects clinique, radiologique, histologique, sont décrits, et après l'exposé de la pathogénie selon la théorie d'ALBRIGHT, une observation de maladie de Cushing est rapportée.

Il s'agit d'une malade chez qui de très importantes lésions squelettiques ont réalisé le tableau d'une ostéopathie presque pure en apparence de longue durée, et où une fracture spontanée du col du fémur droit fut le point de départ de l'examen qui devait mener au diagnostic. L'évolution après correction du syndrome hyperhormonal (exérèse des deux surrénales hyperplasiées, suivie de traitement substitutif), correction attestée par le retour à des valeurs normales des excrétions stéroïdiennes urinaires primitivement très augmentées, a fourni la preuve de la guérison des lésions du tissu osseux : la fracture du col, traitée par synthèse onze semaines après la surrénalectomie a parfaitement guéri.

Cette observation est confrontée aux rares observations de la littérature faisant état d'ostéose plus importante que de coutume.

2) A propos de ces formes, où douleurs et impotence par lésions squelettiques ont été révélatrices de l'hypercorticisme, on peut donc parler de "Formes osseuses de la maladie de Cushing". Cette terminologie aurait l'intérêt d'attirer l'attention sur un mode de découverte possible de la maladie, devant un tableau de déminéralisation squelettique diffuse.

3) Mais l'étio-pathogénie de ces formes n'apparaît pas différente de celle des formes plus communément rencontrées. Dans l'observation ici rapportée, d'autres signes de l'hypercorticisme métabolique existaient de longue date ; la même constatation peut être faite dans les autres observations de la littérature, dès que l'histoire de la maladie est connue avec certitude.

4) L'importance particulière des lésions osseuses rencontrées dans certains cas de maladie de Cushing, a été attribué à des facteurs divers :

- a) Une carence surajoutée (LANGERON).
- b) L'âge jeune, chez certains malades : les échanges métaboliques de ces sujets étant plus intenses et plus rapides (FIORENTINO et ROMANO).
- c) Le degré de l'inflation hormonale, apprécié d'après les dosages urinaires : un certain parallélisme paraît exister entre l'importance des chiffres de l'excrétion stéroïdienne et la précocité des lésions osseuses, leur gravité.
- d) La longueur de l'évolution de la maladie non traitée.

e) Une prédisposition du terrain (FIORENTINO et ROMANO). Il n'existe pas actuellement, en effet, d'argument susceptible d'étayer la supposition que la sécrétion surrénale soit qualitativement différente dans les maladies de Cushing avec très importantes lésions osseuses et dans les formes habituellement rencontrées.

5) Les lésions osseuses provoquées par les traitements prolongés à la cortisone ou aux dérivés d'action métabolique comparables, sont analogues à celles de la maladie de Cushing, et répondent à la même pathogénie.

6) Cette pathogénie est complexe :

a) Les hormones surrénaliennes du type cortisol empêchent le renouvellement de la trame organique de l'os par leur action de néoglycogénèse à partir des protides : les amino-acides d'origine alimentaire ne sont plus utilisés dans la voie de l'anabolisme tissulaire, mais déviés au profit du métabolisme glucidique. C'est là le mécanisme le plus important dans la production de l'ostéopathie.

b) L'anovarie, quasi constante et précoce dans l'hypercorticisme métabolique, aggrave l'action nocive sur l'os du cortisol.

c) Accessoirement, une carence en acide ascorbique, conséquence de l'hypercorticisme, peut jouer un rôle dans la genèse de l'ostéoporose.

d) L'ostéolyse physiologique, sous la dépendance des parathyroïdes, persiste ; peut-être existe-t-il un hyperparathyroïdisme secondaire, non spécifique à la maladie de Cushing, et dont le rôle est de maintenir le

taux de la calcémie à une valeur normale.

e) Les gluco-corticoïdes diminuent puissamment l'absorption du calcium alimentaire (action anti-vitamine D). Ils inhibent la synthèse des muco-polysaccharides qui confèrent à la trame protidique sa qualité de substrat avide de sels minéraux. Ils augmentent l'excrétion urinaire du calcium et du phosphore.

7) L'ostéopathie de la maladie de Cushing est donc une ostéose mixte : il y a d'une part non-renouvellement de la matrice organique tandis que l'ostéolyse physiologique se poursuit normalement, et, d'autre part, carence d'absorption, d'utilisation, élimination exagérée des sels minéraux.

--

Vu :
Le Président :
signé : F. COSTE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ABITBOL V., PIETT M., ASCHKENAZY A.

Effets de la surrénalectomie et des injections répétées d'ACTH, de cortisone, et de prednisone sur les phosphatases alcalines de l'os et de la moelle osseuse chez le Rat.

(C.R. de la Société de Biologie 150, 1956).

ABO G.

Retentissement osseux ostéoporotique dans la cirrhose.

(Mém. Ass. Etr. 1959).

ALBEAUX FERNET

Syndromes pluriglandulaires de l'adulte.

(Traité de Médecine, Masson édit.

Paris 1948).

ALBEAUX FERNET

Le syndrome de Cushing.

(Encyclop. Med. Chir.)

ALBRIGHT F.

Osteoporosis.

(Annals of Internal Medicine, Baltimore, 27 déc. 1947).

ALBRIGHT F.

Cushing's syndrome.

(Harvey lectures, 1942-43, 38, 123-126).

ALBRIGHT F., REIFENSTEIN E.C.

Parathyroid glands and metabolic bone diseases. Cushing's syndrome with osteoporosis.

(William and Wilkins ed. Baltimore, 1948).

ANDERSON J., DENT C.E., HARPER C.,
PHILPOT C.R.

Effects of cortisone on calcium metabolism in sarcoidosis with hypercalcaemia. Possibly antagonistic actions of cortisone and vitamin D.

(Lancet, 1954, II, 720).

ANDERSON J., FOSTER J.B.

The effect of cortisone on urinary phosphate excretion in man.

(Clin. Sci. G-B, 1959, 18, n°3, 437-439).

BARTELHEIMER H.

Modifications du squelette d'origine endocrinienne, alimentaire, et rénale. (Presse Médicale, 10 juin 1953, 826-7)

BARTTER F.C.

Osteoporosis.

(Am. J. Med. 22 mai 1957, 797-806)

BARUFFALDI, MIORI

Problemi anatomoclinici della sindrome di Cushing.

(Rivista di anatomia patologica e di oncologia, Italia, n°2, 16, 1959, 276-285).

BAULIEU E.E.

Hypercorticismes surrénaliens spontanés chroniques de l'adulte.

(Thèse, Paris, 1955).

BENARD H., RAMBERT P.

Maladie de Cushing et transformation
hyaline des cellules basophiles de
l'hypophyse.

(Sem. Hôp. Paris 11 oct. 1946).

BENARD H., RAMBERT P., TESSIER, Mlle ROISIN R.

Tumeurs malignes du cortex surrénal
et syndrome de Cushing.

(Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950,
66, n°78, 306-323).

Ben BRAHEM

Hypercorticisme métabolique par hy-
perplasie surrénale acquise chez un
enfant de 7 ans.

(Thèse, Paris, 1957).

BLUNT J.W. Jr., PLOTZ C.M. (and others)

Effects of cortisone on experimental
fractures in the rabbit.

(Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 73,
1950, 570-601).

BRAILSFORD J.G.

The radiology of bones and joints.

(J. and A. CHURCHILL édit. London).

BULGARIDIS D.

Cushing's syndrome with voluminous
neoplasm of adrenal cortex.

(Minerva Med. I, March 24, 1956,
849-852).

CANNON P.R. (et coll.)

The influence of cortisone upon
protein metabolism.

(Arch.Path. 61, 1956, 271-279).

CARIO de PEREA, Maria

La maladie de Cushing chez l'enfant
(à propos d'une observation chez un
enfant de 7 ans).

(Mém.Ass.Etr. 143, n°29, Paris, 1957).

- CARTER A.O. (et coll.)
Evaluation of diagnostic criteria in
Cushing's syndrome.
(Abstr. J. Clin. Endocrin. Metab.
14, 1954, 775-776).
- CHAUQUAT Y.
Ostéoses de castration.
(Thèse, Paris, 1953).
- CHEN P.S., NEUMANN W.P.
Renal excretion of calcium by the dog.
(Am. J. Physiol. 180, 1955, 623-631).
- CLARK I.
Effects of cortisone on protein meta-
bolism in the rat as studied with iso-
topic glycine.
(Federation Proc. 161, 1950, 9 pages).
- CLARK I., GEOFFROY R.F., BOWERS W.
Effects of adrenal cortical steroids
on calcium metabolism.
(Endocrinology U.S.A. 1959, nº6,
849-856, Bibl.)
- COCCHI U.
Hepatogenic osteoporosis.
(Radiol. Clin. 20, 362, 1951).
- COELHO E.
A fisiopatologia do síndrome de Cus-
hing.
(Lisboa. Rev. Luso-espanhola de en-
docrinologia e nutrição, 1949).
- COOK A.M.
Osteoporosis.
(Lancet, 1955, I, 877).
- COPELAND M.M.
Bones diseases with osteoporotic or
malacic changes.
(South. Surg. 16 july 1950).

COPP H.

Calcium and phosphorus metabolism.
(Am. J. Med. 22, 1957, 275-285).

COSTE F., TISSIER M., TOURNEUR R.

Syndrome de Cushing avec volumineuse
tumeur hypophysaire latente
(Sem. Hôp. Paris, 28 mai 1947, 23,
n°20, 1331-1334).

CUSHING H.

The pituitary body and its disorders.
(Lippincott, 1912, Philadelphia,
page 217).

CUSHING H.

The basophil adenoms of the pituita-
ry body and their clinical manifesta-
tions (pituitary basophilism).
(Bull. Johns Hopkins Hosp. 50, 1932,
137-195).

DALLEMAGNE M.J.

La biochimie de l'ossification.
(Jour. de Physiol. 43, 1951, 425-515).

DENT C.E.

Idiopathic osteoporosis.
(Proc. Roy Soc. Med. 48, july 55,
574-578).

DOW E.C., STANBURY J.B.

Strontium and calcium metabolism in
bone diseases.
(J. Clin. Investig. U.S.A. 1960, 39,
n°6, 885-903).

DECOURT J.

Maladie de Cushing particulièrement
sévère, sans tumeur hypophysaire ni
surrénale. Lésion de Crooke.
(Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1950,
66, 619-628).

DECOURT J., GUILLEMIN J.

Le syndrome de Cushing.
(Enc. Med. Chir.)

DECOURT J., GUILLEMIN J., MICHARD J.P.,
BAULIEU E.E.

Problèmes actuels concernant la ma-
ladie de Cushing.
(Sem. Hôp. Paris, 14 mai 1954).

DECOURT J. (et coll.)

Documents anatomiques provenant de
trois cas de maladie de Cushing.
(Sem. Hôp. Paris, mai 1954).

DENT C.E.

Test for hypoparathyroidism.
(Brit. Med. J. 1956).

DUNN W.J., Mc CONAHEY W.M.

Cushing's syndrome complicated by
Guillain-Barré syndrome and thrombo-
cytopenic purpura.
(Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 31,
May 30, 1956, 322-324).

EISENHARDT L., THOMPSON K.W.

Brief consideration of present status
of so called pituitary basophilism,
with a tabulation of verified cases.
(Yale J. Biol. and Med. May II, 1936,
507-522).

ELIEL L.P.

Metabolic effect of ACTH in Cushing's
syndrome and acromegaly.
(J. Clin. End. 1950, II, 913).

FIERRO BENITEZ R.

Metabolismo del calcio en el sindro-
me de Cushing.
(Revista iberica de endocrinologia,
Barcelona, 5 (25), janv.-fév. 1958,
59-89).

FIorentino M., Romano G.

Iperfunzione surrenale tipo Cushing
con prevalenti alterazioni a carico
dello scheletro (studio istochimico,
clinico di due casi).
(Rivista di Anatomia Patologica e
di oncologia, Italia, 1959, 16, n°2,
276-285).

Fisher F., HASTRUP B.

(Acta endoc. Copenhagen, 16, 1954,
141).

FLOSI A.Z.

Estudos sobre as variações de fos-
fatemia na síndrome de Cushing deb
a ação do ACTH ; sua importância na
patogênese da rarefação óssea.
(Resenha clínico-científica (São Pau-
lo) 25 (I), janv.56).

FLOSI A.Z.

Patogênese de rarefação óssea na sín-
drome de Cushing.
(Rev. da Associação Médica Brasileira
(São Paulo)).

FODOR O., STANESCU L., NICOARA G., BORDA M.

Cercetări asupra factorului endocrin
suprarenocortical în secreția gasti-
că. Stimularea acută a secreției
gastrice prin ACTH.
(Stud. Cerc. Med. Cluj. 1959, 10,
n°1, 95-104).

FOLLIS R.H. Jr.

The pathology of the osseous changes
in Cushing's syndrome in an infant
and in adults.
(Bull. Johns Hopkins Hosp. 88, 1951,
440-448).

FOLLIS R.H. Jr., BERTHRONG M.

Histochemical studies on cartilage and bone. I, the normal pattern. (Bull. Johns Hopkins Hospital 1949, 85, 281).

FOLLIS R.H. Jr.,

Histochemical studies on cartilage and bone. Ascorbic acid deficiency. (Bull. Johns Hopkins Hosp. May 1951, bibl.)

FORBES A.P.

Studies on the relation of the serum albumine to the formation of bone matrix. (Journ. Clin. Investig. 26, 1947, 1181).

GANINA C., FORCONI A.

Sulla patogenesi della distrofia adiposo-genitale osteoporotica (morbo di Cushing). (Minerva medica, 27, 1936, 201).

GENNES L. de, MARTIN, J.P. BRICAIRE,
H. TOURNEUR, R. VANNIER

Ostéopathie condensante disséminée au cours d'un syndrome de Cushing. (Ann. d'Endocrin. 15, 1954, n°5).

GILBERT-DREYFUS, ZARA M.

Les problèmes de la maladie de Cushing. (Sem. Hôp. Paris, 22 mai 1949, 25, n°38).

GRAVELEAU J.

Physiologie du cortex surrénal. Le syndrome de Cushing, syndrome d'hyperfonctionnement cortico-surrénal. (Thèse, Paris, 1949, 217 p.)

GROSSFELD H.

Action of adrenal steroids on cultured cells.

(Endocrinology, U.S.A. 1959, 65, n°5, 777-784).

GUIN G.H., GILBERT E.F.

Cushing syndrome in children, associated with adrenal cortical carcinoma ; case with review of literature

(A.M. A.J. Dis. Children, 92, sept.56, 297-307).

HEANY R.P., WHEDON G.D.

Radiocalcium studies of bone formation in human metabolic bone diseases.

(J. Clin. Investig. 1958, 18, 1246).

HEINBECKER

Pathogenesis of Cushing's Syndrome

(Am.J.Med. 1944, 23, 225).

HEINBECKER P.

Le syndrome de Cushing.

(Annals of Surgery Aug.56, 124, 252, 261).

HEINBECKER P., PFEIFFENBERGER

Further clinical and experimental studies on the pathogenesis of Cushing's syndrome.

(Am. J. Med. July 1950, 9, 3-23).

HENNEMAN D.H. (and coworker)

Depression of serum and urinary citric acid levels by 17 hydroxycorticoids.

(J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, U.S.A. 1958, 18, n°10, 1093-1101).

HIGUERA ROJAS J., GUIJARRO OLIVERAS J.

Aspects du syndrome de Cushing ; étude statique.

(Revue clinique espagnole 59, 15 oct. 1955, 15-31).

HOLLEY H.L., Mc LESTER J.

Manifestations of ascorbic acid deficiency after prolonged ACTH administration.

(Arch. Int. Med. 1951).

HOULI J.

Revue sur l'ostéoporose.

(Medicina, cirurgia, farmacia, août

1956, Caixa (Rio de Janeiro), 369-378).

HOWARD J.E.

Osteoporosis in hyperadrenocorticism.

(J. Clin. Endocrinol. and metabolism,

U.S.A.; 18, n°10, 1131-1132).

HOWARD R.P.

Medical aspects of bone disease with special reference to osteoporosis.

(Canad. Med. A.J. 63, septembre 1950).

HOWLAND W.J., PUGH D.G., SPRAGUE R.D.

Roentgenologic changes of the skeletal system in Cushing syndrome.

(Radiology U.S.A. 1958, 71, n°1, 69-78).

IANNACONE A., GABRILOVE J.L., SOHVAL A.R.,

SOFFER J.L.

The ovaries in Cushing's syndrome.

(New England J. Med. 1959, 261, n°16, 775-780).

INGBAR S.H. (and others)

Effects of ACTH and cortisone on renal tubular transport of uric acid phosphorus and electrolytes in patients with normal renal and adrenal function.

(J. Lab. Clin. Med. 38, 1951, 533-541).

IRVING J.T.

Calcium metabolism.

(New-York, John Wiley and sons Inc.
1957).

JACKSON W.P.U.

Osteoporosis of unknown cause in
younger people.

(J. Bone and Joint Surgery, 40 B,
1958).

JESSERER H., KOTZAURECK R.

Cortison und Calcium Stoffwechsel.

(Klin. W. Deutsch. 1959, 37, n°6,
285-289).

JUSTIN-BESANCON L, KLOTZ H.P., CONTAMIN,
VILLIAUMEY J.

Etude clinique, biologique, anatomi-
que d'un cas de syndrome de Cushing.
(Sem. Hôp. Paris, 26 déc.1951).

KALSBECK F.

Steroid osteoporose.

(Nederlands Tijdschrift voor Genees-
kunde. Amsterdam. 101 (37), 14 sept.
1957).

KEPLER E., SPRAGUE et coll.

Tumeur cortico-surrénale associée à
un syndrome de Cushing.

(J. Clin. Endocrin.)

KEPLER E.J., RANDALL M.D., SPRAGUE G.,
POWER H.

The pathologic physiology of adrenal
cortical tumors and Cushing's syndro-
me.

(Recent Progress in Hormone Research,
1948, 2, 345-389).

KHALIL H.H.

Significance of ascorbic acid in the

adrenal cortex.
(Lancet 1954, 912).

KIVILAAKSO R.

Fractures du rachis ostéoporotique.
(Annales Chirurgiae et Gynecologiae
fenniae ; Helsinski (45) (2), 1956).

KNOWLTON A.I.

Cushing's syndrome.
(Bull. N.Y. Ac. Med. 29, 1955, 441-465).

KUSHNER D.S.

Calcium and kidney.
(Am.J. Clin. Nutrition, 4, 1956,
561-579).

LANGERON L., GIARD G., MOLF V.

Maladie de Cushing. Observation ana-
tomo-clinique.
(Annales d'endocrinologie, 8, 1947).

LAROCHE C.

Glandes endocrines et sénescence.
(Ass. Fr. Biol. Med., Symposium sur
la Biologie du vieillard, Paris, 5
avril 1954).

LAYANI F.

Rhumatismes endocriniens.
(Sem. des Hôp. Paris, 24, n°29, 10
mars 1948, 628).

LAYANI F.

Rhumatisme et hypophyse.
(Sem. Hôp. Paris, 6 janv. 1954).

LAYANI F., ASCHKENAZY A., PIETTE M., ABITBOL V.

Etude expérimentale sur le contrôle
cortico-surrénalien de l'activité
phosphatasique de l'os et de la moel-
le osseuse. Antagonisme ACTH - Héparine.
(Pressé Médicale, 64, 17 oct. 1956,
1681-1682).

LAYANI F., CHAOUAT Y.

Ostéoses décalcifiantes diffuses.
Ostéoses endocriniennes.
(Encycl. Med.-Chir.)

LAYANI F., DURUPT L.

Hypophyse et maladies du squelette.
(Sem.Hôp.Paris, 30; n°6, 22 janv.
1954, 303-312).

LESSOF M.H., BISHOP P.M.F.

Cushing's syndrome relapsing twice
after surgery.
(Proc. Roy. Soc. Med. 49, oct.1956,
828-829).

LEVINE R.

Cushing's syndrome.
(Dans : Soskin, Progress in clinical
endocrinology).

LEVY A.

Fonctions rénales et glandes endocrines.
(Expansion, 1955).

LICHTWITZ A.

Physio-pathologie des ostéoporoses
hormonales.
(Presse Médicale 55, 1947, 78-79).

Mc LETCHIE N.

Le syndrome de basophilisme hypophy-
saire de H. Cushing.
(J. Clin. Endocrin., mai 1944, 3,
332-346).

Mac SWINEY R.R.

Hypercalcaemia due to sarcoïdosis.
(Lancet, 1956, II).

MANOUSSOS G., MILHAUD G.

Effet de la carence en vitamine C sur
le métabolisme du calcium chez le co-
baye.
(Acad.Sc. 22 déc.1958).

MARANON G.

Pathogénie du syndrome de Cushing.
(Annales d'endocrinologie, 1939-1940,
1, 241-246).

MENKIN V. (and others)

Formation of intercellular substance
by the administration of ascorbic acid
in experimental scorbutus.
(Am. J. Path. 1934, 10, 569).

MOEHLIG R.C.

Cortisone interference with calcium
therapy in hypoparathyroidism.
(J.A.M.A. 154, 1954, 42-44).

MOLDAWER M.

Concerning the reversibility of os-
teoporosis.
(J. Clin. Endocrin. Met., Springfield
(ILL.), 18 (9), sept.1958).

MOOSER H.

Ein Fall von endogener Fettsucht mit
hochgradiger Osteoporose. Ein Beitrag
zur Pathologie der inneren Sekretion.
(Virchows Archiv. für pathologische
Anatomie und Physiologie, 229, 1920,
247-271).

MOSINGER

Pathologie des surrénales.
(Traité de Médecine, Masson ed. Paris
1948).

MURRAY R.O.

Radiological bone changes in Cushing's
syndrome.
(Brit.J. Rad. 1960, 33, n°385, 1-19,
Bibl. 52 réf.)

PASQUALINI R.Q., GUREVITCH N.

Spontaneous remission in case of
Cushing syndrome.

(J. Clin. Endocrin. 16, March 1956,
406-411).

PERO C.

Morbo di Cushing e morbo di Reckling-
hausen (con illustrazione di un caso
personale).

(Rivista di patologia nervosa, 47,
janv.-fév. 1936, 183-204).

PETIT-DUTAILLIS D., SIGWALD J., SEYRIG G.

Syndrome de Cushing avec compression
du chiasma par tumeur atypique non
basophile de l'hypophyse.

(Revue Neurologique, juil. 1938, 70,
58-62).

PLOTZ C.M., KNOWLTON A.I., RAGAN C.

Le syndrome de Cushing.

(Am. J. Med. Nov. 52, 13, n°5,
597-614 Bibl.)

ROSS H.

Syndrome de Cushing chez l'enfant.

(1956, Berne, W. Friedli).

QUERIDO A., Van SETERS A.P.

Syndrome de Cushing. Symptomatologie
et traitement.

(Nederl. Tijdschr. Geneesk. 100,
june 16, 1956, 1712-1726).

REIFENSTEIN E.C. Jr., ALBRIGHT F.

Metabolic effect of steroid hormones
in osteoporosis.

(J. Clin. Invest., 26, janv. 1947,
24-26).

REIFENSTEIN E.C. Jr.

Control of corticoid induced protein depletion and osteoporosis by anabolic steroid therapy.
(Metabolism, clinical and experimental, (Baltimore), 7 (I), janv.1958).

REIFENSTEIN E.C. Jr.

The rationale for the use of anabolic steroids in controlling the adverse effect of corticoid hormones upon protein and osseous tissues.
(Southern Med.J. (Birmingham, Alabama), 49 (9) 1956).

RENIER J.C.

Tissu osseux. Effets de la cortisone.
((Thèse, Paris, 1953).

ROBERTS H., SULLIVAN C.

Influence of liver on bone metabolism.
(Med.1928, 5-6, 516).

ROBINSON R.A.

An electron microscopic study of the crystalline inorganic component of bone and its relationship to the organic matrix.
(J. Bone and Joint Surgery, 34 A, 1952, 389-436).

ROBINSON W.W.

Need for further study as to the role of the parathyroidism in Cushing's syndrome.
(J. Clin. Endocrinol.)

ROISIN R.

Contribution à l'étude des troubles du cortex surrénal chez l'adulte.
(Thèse, Paris, 1951).

ROYER P.

Classification physiopathologique et étiologique des ostéoses décalcifiantes diffuses.

(Rev.Prat.9, n°10, 1er avril 1959, 1059-1078).

RUBENS-DUVAL A.

Anatomie pathologique des ostéopathies décalcifiantes diffuses.

(Rev.Prat.9, n°10, 1er avril 1959)

RUFFO A. (et coll.)

Absorption du calcium 45 par le système squelettique après surrenélectomie bilatérale.

(Minerva chirurgica, vol.14, n°4, 28 février 1959, 212-213).

RUTISHAUSER E.

Osteoporotische Fettsucht.

(Deutsch.Arch.Klin.Med.175, 1933, 640-680).

SAYER M.A., SAYER G., WOODBURY A.

Ascorbic acid and adrenal cortex.

(Endocrinology 1948, 42, 379).

SCALABRINO R., BIANCHI P.C.

Modificazioni del tessuto osseo in corso di terapia protatta con prednisone o ACTH.

(Reumatismo, 9, 1957, 159-176).

SCHMITT-RHODE J.M.

Über das Wesen malacischen Knochenveränderungen infolge innerer Krankheiten.

(Ergeb. innere Med. Kinderheilkde Deutsch. 1958, 10, 383-426, Bibl.5 pages).

SCHULMAN L.S.

The effect of ACTH and cortisone on sarcoidosis.

(Bull. Johns Hopkins Hospital, 91, 1952, 371-415).

SERRE H., MIROUZE J.

Les ostéopathies métaboliques.

(Revue Française de gérontologie, 1959, n°6, 5, 617-621).

SFIKAKIS P.

Ostéopathie cortisonique ; enquête clinique, exploration phospho-calcique et étude anatomo-pathologique. Ses rapports avec l'ostéopathie du syndrome de Cushing.

(Mem. Ass. Etr. Paris, 1959).

SICARD, REILLY

Dissociation des fonctions de pilosité par dyssecrétion endocrinienne. Réaction hypophysaire avec Hyperalbuminose rachidienne.

(Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 28 nov.1913, 36, 708-715).

SILBERBERG M.

Steroid hormones and bone in : Bourne, the biochemistry and physiology of bone.

(Un volume, 875 pages, New-York, 1956, Academic Press édit.)

SISSONS H.A. (and others)

The influence of cortisone on the structure and growth of bone.

(J. Anat. 89, 1955, 69-78).

SISSONS H.

Osteoporosis of Cushing's Syndrome.

(J. Bone and Joint Surg. 38 B., feb.56, 418-433).

SISSONS H.A.

Discussion on osteoporosis.

(Proc. Roy. Soc. Med. 48, 1955, 566).

SKEELS R.F.

The reversibility of osteoporosis in Cushing's disease.

(J.Clin. Endocrinol. and Met., U.S.A. 1958, 18, no 1, 61-64).

SNAPPER I.

Symposium on endocrine and metabolic disorders : osteoporosis.

(Medical clinics of North America, 36, May 1952).

SOFFER

Diseases of the adrenals.

(Lea and Fibiger, Philadelphia 1948).

SOFFER L.J, EISENBERG, IANNAcone A.,

GABRILLONE J.L.

Cushing's syndrome.

(Ciba colloquia on endocrinology, vol.VIII, un vol. 665 pages, London, 1955, Churchill ed.)

SOSMAN M.C.

Cushing's disease.

(The American J. Roentgenol. and Radiumth. 1949, 62, 1-32).

SPRAGUE R.G.

Cushing's syndrome; unresolved questions.

(Proc.Inst.Med. Chicago, 20, feb.15, 1955).

SPRAGUE R.G.

Physiologic effects of cortisone and ACTH in Man.

(Rec.Prog. in Horm. Res.VI, 316, N.Y. Academic Press. 1951).

SPRAGUE, MASON, POWER

Observations on the pathogenesis of
Cushing syndrome.

(J. Clin. Endocrinol. 10, 827, 1950).

SPRAGUE G.R., RANDALL R.V., SALASSA R.M.,
SCHOLTZ D.A.

Cushing syndrome, progressive and of-
ten fatal disease ; review of 100 ca-
ses seen between July 45 and July 54,
A.M.A. Arch. Int. Med. 98, sept.1956,
389-397).

STEFANINI M. (and coworkers)

Corticotropin and cortison in idiopa-
thic thrombocytopenic purpura.

(J.A.M.A., 149, 1952, 647-653).

STRELCHENKO N.P.

Les processus excréteurs dans le tube
digestif des animaux.

(Izv. Timirjaz. Selskokh. Akad.

S.S.S.R., 1957, 16, n°3, 235-246).

SUSSMAN M.L., COPLEMAN I.

The roentgenographic appearance of
the bones in Cushing's syndrome.

(Radiology, 39, sept.1942, 288-292).

Symposium on Bone as a tissue. Lankenau

Hospital Conference. Philadelphia,

oct. 30-31, 1958 .

TUCHMANN-DUPLESSIS

Hormones hypophysaires somatotrope et
corticotrope.

Croissance et métabolisme.

Masson, Paris, 1956.

TURIAF J., ZIZINE L., JEANJEAN Y., DEPRAITER Mme

Action protectrice de la testostérone
sur la cortico-surrénale pendant l'ad-
ministration de cortisone ; étude ex-

périmentale ; applications cliniques,
(Bull.Soc.Med. Hôp.Paris, 29 mai
1953, 69, n°17-18, 549-555).

ULNET, COPP, ASHY, RHEINHARDT

Effets de l'ACTH sur le métabolisme
du calcium radio-actif des Rats nor-
maux et hypophysectomisés.

(Endocrinology, mars 1951, 245-248).

ULRICH F., COPP D.H., ASLING C.W., LI C.H.,
RHEINHARDT W.C.

Les effets de l'ACTH sur le métabo-
lisme du calcium radio-actif chez des
Rats normaux et hypophysectomisés.

(Am. J. Med. March 51, 245-248).

URIST M.R.

The problem of osteoporosis.

(Clin. Research U.S.A. 1958, 6, n°4,
377-385, bibli. 43 réf.)

URIST M.R.

The etiology of osteoporosis

(J.Am. Ass., 1959, 169, n°7, 710-712).

URIST M.R., Mc LEAN F.C.

Calcification and ossification.

(J. Bone and Joint Surgery :

23 jan. 41, 1-16

23, Apr.41, 283-310

24, Janv.42, 47-67)

WALTER W., RANDALL M.G., SPRAGUE G.

Hyperfunctioning tumors of the
adrenal cortex. Studies of 9 cases.

(J.A.M.A. 141, 1949, 653).

WANG C.C., ROBBINS L.L.

Cushing's disease : its roentgeno-
graphic findings.

(Radiology 67, July 56, 17-24).

WEIDNER M.G. Jr., TOWERY B.T.

Adreno-cortical adenoma with Cushing's syndrome in infancy.

(Surgery 39, March 1956, 492-497).

WEINMANN J.P., SICHER H.

Bone and bones. Fundamental of bone biology.

(Un volume de 508 pages, Londres, 1955, Henry Kimpton éd.)

ZONDEK H., LESZYNSKY H.E.

Transient Cushing's syndrome with report of a case.

(Brit.Med.J.I.Jan. 28, 1956, 197-200).

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui ne seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

